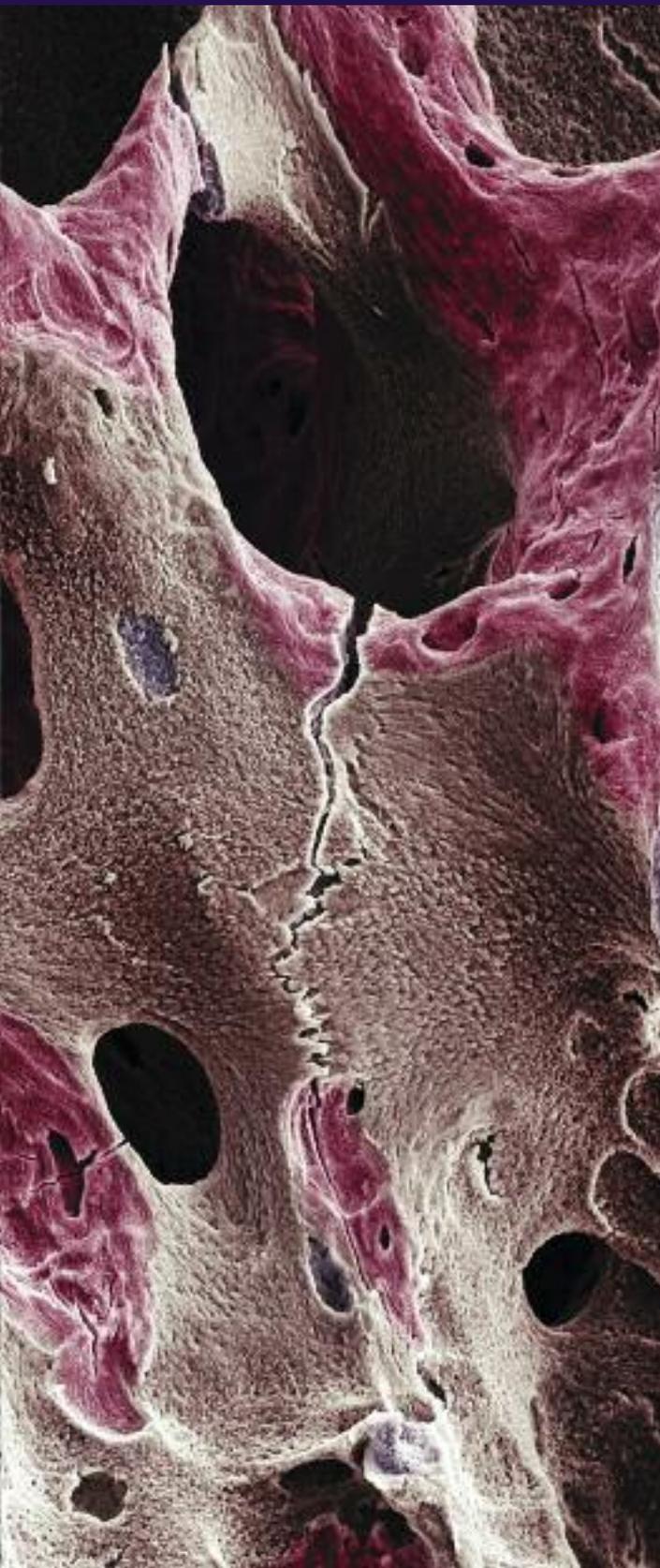


CONSILIUM MEDICUM

Том 19, №2, 2017

VOL. 19, N2, 2017

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН В ПЕРЕЧЕНЬ ИЗДАНИЙ, РЕКОМЕНДОВАННЫХ ВЫСШЕЙ АТТЕСТАЦИОННОЙ КОМИССИЕЙ



РЕВМАТОЛОГИЯ НЕВРОЛОГИЯ RHEUMATOLOGY NEUROLOGY

Постинсультный когнитивный дефицит

Прогноз исхода вегетативного состояния

Компьютерный скрининг-тест афазий

Нарушения ритма сердца и инсульт

Реабилитация пациентов, перенесших
декомпрессионную трепанацию черепа

Диагноз «несистемное головокружение»

Вестибулярный нейронит

Коморбидный пациент в реальной
клинической практике

Интервенционные технологии
в профилактике инсульта

Механизмы развития хронической боли

Современные подходы к лечению подагры

Результаты исследований

Клинические случаи

CONSILIUM MEDICUM

2017 г., Том 19, №2
2017, VOL. 19, NO. 2

Главный редактор номера:

Л.В. Стаховская – д-р мед. наук, профессор

Editor-in-Chief of the issue:

Ludmila V. Stakhovskaya – 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 5 5 тыс. экз.

Учредитель ЗАО «Медицинские издания».

Издательство ЗАО «Консилиум Медикум».

Издание распространяется бесплатно.

Каталог «Пресса Россия» 11776.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором.

Информация для авторов на сайте www.hpmp.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@hpmp.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. Баринаова,

А.С. Спирина

Менеджер по работе с подписчиками:

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

E-mail: subscribe@con-med.ru



MEDIAMEDICA

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

профессор, д.м.н. (Москва)

David M. Aronov,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Бойцов С.А.,

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

Sergey A. Boytsov,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Гельфанд Б.Р.,

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

Boris R. Gelfand,

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)

Смулевич 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. Ilina, 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 L. Syrkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

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

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

**ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ и ГЕПАТОЛОГИЯ
(GASTROENTEROLOGY and HEPATOLOGY)**

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

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

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

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

Парфенов А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
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)
Avgust M. Garin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

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

**ДЕРМАТОЛОГИЯ и ВЕНЕРОЛОГИЯ
(DERMATOLOGY and VENEROLOGY)**

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

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

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

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

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

**ИНФЕКЦИИ и АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ
(INFECTIOIN 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)**

Белюсов 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. Sinityn, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**НЕВРОЛОГИЯ и НЕЙРОХИРУРГИЯ
(NEUROLOGY and NEUROSURGERY)**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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. Vizev, 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

Системная психоневрология: современные представления о структурной и функциональной организации головного мозга И.В.Дамулин	8
Постинсультный когнитивный дефицит: основные особенности и факторы риска Е.А.Коваленко, А.Н.Боголепова	14
Оценка циркадности для прогноза исхода вегетативного состояния А.А.Белкин, Е.В.Алексеева, А.М.Алашеев, Н.С.Давыдова, И.Н.Лейдерман, П.Н.Ников, Е.А.Пинчук, Т.Ю.Сафонова, М.П.Семяникова, Е.Г.Федоров, В.А.Белкин	19
Компьютерный скрининг-тест афазий М.М.Щербакова, С.В.Котов	24
Разбор клинического случая пациента с нейрогенной дисфагией (подострая стадия) Е.В.Гершун, Ю.Ю.Рудометова, В.В.Москалева	27
Нарушения ритма сердца и инсульт Е.А.Петрова, Е.А.Кольцова	30
Ключевой элемент реабилитационной программы: клинический случай – реабилитация пациента с инсультом М.Н.Мальцева, А.А.Шмонин, Е.В.Мельникова	36
Роль ранней поэтапной пластики дефекта черепа в реабилитации пациентов, перенесших декомпрессионную трепанацию черепа по поводу нетравматического внутричерепного кровоизлияния В.А.Чипизубов, С.И.Петров	40
Диагностическая ценность исследования цитохимической активности ферментов при наследственных митохондриальных болезнях И.А.Казанцева, С.В.Котов, Е.В.Бородатая, О.П.Сидорова, А.С.Котов	46
Алкатонурия у пациента с вертебрально-базиллярной недостаточностью: описание случая и обзор литературы А.В.Сердюк, Е.А.Ковражкина, А.О.Кулькова	51
Динамика сосудистой реактивности у пациентов со смешанной энцефалопатией Е.С.Акарачкова, М.С.Дулаева, Л.Р.Кадырова, К.С.Керимова, О.В.Котова, Д.И.Лебедева, И.А.Радченко, Е.В.Травникова	56
Дифференциальный диагноз «несистемное головокружение» у пациентов с церебральным инсультом С.В.Котов, Е.В.Исакова, М.В.Романова	60
Вестибулярный нейронит В.Т.Пальчун, А.Л.Гусева, Е.В.Байбакова, А.А.Макоева	64
Коморбидный пациент в реальной клинической практике М.В.Путилина	71
Особенности тактики ведения детей с коморбидностью синдрома Туретта и синдрома апноэ сна: клинический случай Д.Р.Сидоренко, Н.А.Шнайдер, Н.В.Терскова, О.В.Алексеева	80
Алгоритм диагностики и терапии цереброваскулярных болезней в практике амбулаторного врача Е.В.Исакова	84
Распространенность табакокурения как важнейшего социально значимого модифицируемого фактора риска среди пациентов с инсультом В.В.Козьякин, С.В.Котов, Е.В.Исакова	90
Интервенционные технологии в профилактике инсульта в вертебрально-базиллярной системе Ж.Н.Сермагамбетова, М.Ю.Максимова, С.И.Скрылев, П.А.Федин, А.Ю.Кошечев, В.Л.Щипакин, И.А.Синицын	96
Хронические сосудистые заболевания головного мозга: алгоритм диагностики и лечения Н.В.Шахпаронова, А.С.Кадыков	104
Механизмы развития хронической боли. Подходы к профилактике и лечению М.Л.Кукушкин	110
Боль при болезни Паркинсона А.А.Пилюпович	118
Влияние симптоматических препаратов замедленного действия на прогрессирование остеоартрита коленных суставов (5-летнее проспективное исследование) Н.Г.Кашеварова, Л.И.Алексеева, Е.А.Таскина, А.В.Смирнов	123
Скелетно-мышечные боли: актуальные аспекты лечения на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи Д.И.Трухан	129
Применение Карницетина у пациентов с диабетической полинейропатией П.Р.Камчатнов, А.А.Кабанов, С.Б.Ханмурзаева, А.В.Чугунов, Н.Б.Ханмурзаева	136
Современные подходы к лечению подагры С.Е.Мясоедова	141
Обеспечение эффективности и безопасности лечебного процесса у пациентов с поясничной болью П.Р.Камчатнов, С.Б.Ханмурзаева, А.В.Чугунов, Н.Б.Ханмурзаева	146
Медленно действующие симптоматические средства в терапии остеоартроза Е.Ю.Погожева, В.Н.Амيرджанова	152
Эффективность препарата Траумель® С с точки зрения доказательной медицины А.А.Пилюпович	157
Альфакальцидол – оптимальный препарат витамина D для лечения остеопороза у пациентов старше 45 лет И.С.Дыдыкина, П.С.Коваленко, А.А.Коваленко	163

Contents

REVIEW System psychoneurology: current understanding of the structural and functional organization of the brain I.V.Damulin	8
REVIEW Post-stroke cognitive decline: the main features and risk factors E.A.Kovalenko, A.N.Bogolepova	14
SHORT SURVEY Evaluation of circadence to predict the outcome of a vegetative state A.A.Belkin, E.V.Alekseeva, A.M.Alasheev, N.S.Davydova, I.N.Leyderman, P.N.Nikov, E.A.Pinchuk, T.Yu.Safonova, M.P.Semyannikova, E.G.Fedorov, V.A.Belkin	19
TECHNICAL NOTE Computer aphasia screening test M.M.Shcherbakova, S.V.Kotova	24
CASE REPORT The analysis of the clinical case of a patient with neurogenic dysphagia (subacute stage) E.V.Gershun, Yu.Yu.Rudometova, V.V.Moskaleva	27
REVIEW Cardiac arrhythmias and stroke E.A.Petrova, E.A.Koltsov	30
CASE REPORT The key element of the rehabilitation program: a clinical case – rehabilitation of a patient with a stroke M.N.Maltseva, A.A.Shmonin, E.V.Melnikova	36
ORIGINAL RESEARCH The role of early skeletal plastics of a skull defect in the rehabilitation of patients who underwent decompressive trepanation of the skull for nontraumatic intracranial hemorrhage V.A.Chipizubov, S.I.Petrov	40
SHORT SURVEY The diagnostic value of the study of the cytochemical activity of enzymes in hereditary mitochondrial diseases I.A.Kazantseva, S.V.Kotov, E.V.Borodataya, O.P.Sidorova, A.S.Kotov	46
CASE REPORT Alcaptonuria patient with vertebrobasilar insufficiency: case report and literature review A.V.Serdiuk, E.A.Kovrazhkina, A.O.Kulkova	51
SHORT SURVEY Dynamics of vascular reactivity in patients with mixed encephalopathy E.S.Akarachkova, M.S.Dulaeva, L.R.Kadyrova, K.S.Kerimova, O.V.Kotova, D.I.Lebedeva, I.A.Radchenko, E.V.Travnikova	56
SHORT SURVEY The differential diagnosis of "non-systemic vertigo" in patients with cerebral stroke S.V.Kotov, E.V.Isakova, M.V.Romanova	60
REVIEW Vestibular neuritis V.T.Palchun, A.L.Guseva, E.V.Baybakova, A.A.Makoyeva	64
REVIEW Patient comorbidity in clinical practice M.V.Putilina	71
CASE REPORT Features of tactics of conducting children with comorbidity Tourette's syndrome and sleep apnea syndrome: clinical case D.R.Sidorenko, N.A.Shnaider, N.V.Terskova, O.V.Alekseeva	80
REVIEW Algorithm for diagnosis and therapy of cerebrovascular diseases in the practice of an outpatient physician E.V.Isakova	84
SHORT SURVEY The prevalence of tobacco smoking as the most important socially significant modifiable risk factor among patients with stroke V.V.Koziaikin, S.V.Kotov, E.V.Isakova	90
ORIGINAL RESEARCH Interventional technology in the prevention of the stroke in the vertebrobasilar system Zh.N.Sermagambetova, M.Yu.Maksimova, S.I.Skrylev, P.A.Fedin, A.Yu.Koshcheev, V.L.Shchipakin, I.A.Sinitsyn	96
REVIEW Chronic vascular diseases of the brain: an algorithm for diagnosis and treatment N.V.Shakhparonova, A.S.Kadykov	104
REVIEW Mechanisms of chronic pain development. Approaches to prevention and treatment M.L.Kukushkin	110
REVIEW Pain in Parkinson's disease A.A.Pilipovich	118
ORIGINAL RESEARCH The effect of symptomatic delayed-action drugs on the progression of osteoarthritis of the knee joints (a 5-year prospective study) N.G.Kashevarova, L.I.Alekseeva, E.A.Taskina, A.V.Smirnov	123
REVIEW Musculoskeletal pain: actual aspects of treatment at the stage of primary medical care D.I.Trukhan	129
REVIEW The use of Carnicetine in patients with diabetic polyneuropathy P.R.Kamchatnov, A.A.Kabanov, S.B.Khanmurzaeva, A.V.Chugunov, N.B.Khanmurzaeva	136
REVIEW Modern approaches to the treatment of gout S.E.Myasoedova	141
REVIEW Maintenance of efficiency and safety of medical process of patients with a lumbar pain P.R.Kamchatnov, S.B.Khanmurzaeva, A.V.Chugunov, N.B.Khanmurzaeva	146
REVIEW Slow acting symptomatic agents in the therapy of osteoarthritis E.Yu.Pogozheva, V.N.Amirdzhanova	152
REVIEW The efficacy of Traumeel® S in terms of evidence-based medicine A.A.Pilipovich	157
REVIEW Alfacalcidol is the optimal vitamin D preparation for the treatment of osteoporosis in patients older than 45 years I.S.Dydykina, P.S.Kovalenko, A.A.Kovalenko	163

Системная психоневрология: современные представления о структурной и функциональной организации головного мозга

И.В.Дамулин[✉]

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

[✉]damulin@mmascience.ru

В статье рассматриваются современные аспекты структурной и функциональной деятельности центральной нервной системы. Подчеркивается значение концепции коннектома, построение которого основывается на результатах функциональной магнитно-резонансной томографии и заключается в выделении определенных церебральных регионов (областей), оценке связей между этими регионами и детальном анализе сети этих связей. Коннектом характеризуется динамичностью и функциональной гетерогенностью (возбуждающие, тормозящие, модулирующие зоны). Функционирование коннектома определяется энергетическим обменом в ткани головного мозга. «Скрытая» (или «внутренняя»), не связанная с внешними воздействиями энергия тратится на процессы оценки и выработку ответов/реакций на поступающие извне стимулы, а также, вероятно, на предвосхищение/предугадывание событий, которые могут произойти. При этом имеет значение не только уровень энергетического обмена, но и флюктуации «скрытой энергии». Головной мозг действует с системно-энергетической точки зрения в направлении минимизации собственных энергетических затрат. В статье делается вывод, что созданная в настоящее время модель (коннектом) является более информативной для понимания сущности процессов, происходящих в головном мозге, чем простая сумма частей, в нее входящих. Эта модель является ключевой в новом направлении развития нейронаук – системной психоневрологии.

Ключевые слова: структурная и функциональная организация головного мозга, коннектом, активность головного мозга в состоянии покоя, функциональные связи, методы функциональной нейровизуализации, синдром разобщения, системная психоневрология.

Для цитирования: Дамулин И.В. Системная психоневрология: современные представления о структурной и функциональной организации головного мозга. Consilium Medicum. 2017; 19 (2): 8–13.

Review

System psychoneurology: current understanding of the structural and functional organization of the brain

I.V.Damulin[✉]

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

[✉]damulin@mmascience.ru

Abstract

The article deals with modern aspects of structural and functional activity of the central nervous system. Connectome is important due to its concept, the construction of which is based on the results of functional magnetic resonance imaging and involves the separation of certain cerebral regions (oblasts), evaluating the links between these regions and the detailed analysis of these network connections. Connectome is characterized by dynamic and functional heterogeneity (exciting, inhibiting, modulating area). Operations of connectome are determined by energy metabolism in brain tissue. "Hidden" (or "internal") is not linked to external influences energy is spent on the process of evaluating and developing responses/reactions to the stimuli coming from the outside, as well as, probably, in the anticipation/prediction of events that may occur. This is important not only to the level of energy metabolism, but also fluctuations "stored energy". The brain operates with system-energy point of view in the direction of minimizing their own energy consumption. The article concludes that created in the current model (connectome) is more informative for the understanding of the processes occurring in the brain than the simple sum of the parts belonging to it. This model is the key to a new direction of development of neuroscience – system psychoneurology.

Key words: structural and functional organization of the brain, connects brain activity at rest, functional relationships, methods of functional neuroimaging, disconnection syndrome, system psychoneurology.

For citation: Damulin I.V. System psychoneurology: current understanding of the structural and functional organization of the brain. Consilium Medicum. 2017; 19 (2): 8–13.

Имеющиеся успехи в области нейронаук в значительной степени связаны с развитием методов нейровизуализации, которые позволили прижизненно оценивать регионарный церебральный кровоток и метаболизм. Однако не меньшее значение имеет разработка математических методов, позволяющих проводить углубленный анализ полученных нейровизуализационных данных, – в сопоставлении с результатами психологических и клинических исследований. Таким образом, происходит все более тесное сближение между нейронауками, с одной стороны, и дисциплинами, занимающимися системным анализом, – с другой [1, 2]. В результате в настоящее время появилась возможность на

качественно новом уровне подойти к пониманию структурных и функциональных основ деятельности центральной нервной системы (ЦНС) как в норме, так и при различных по этиологии и патогенезу патологических процессах, приводящих к психоневрологическим нарушениям. В основе этого лежит представление о ЦНС как структурном и функциональном едином образовании, имеющем многоуровневую организацию [1]. Все это привело к появлению совершенно новой науки – системной психоневрологии, которая представляет собой синтез клинических дисциплин – психиатрии и неврологии – с психологией, методами нейровизуализации и математического анализа.

Синдром «разобщения»

Положению: «поскольку головной мозг состоит из локализованных, но связанных между собой специализированных зон, то нарушение этих связей будет приводить к нарушениям его деятельности», – более 100 лет [3, 4]. В частности, о значении нарушения связей лобных долей с нижележащими структурами в генезе нарушений ходьбы писал еще В.М.Бехтерев [5]. Однако в 1-й половине XX в. это положение было вытеснено локализационной теорией, и лишь в 1965 г. американский невролог Норман Гершвинд (Norman Geschwind) своими работами, опубликованными в журнале «Brain» [6, 7], вновь привлек внимание к этой концепции – синдрому «разобщения» [3]. Согласно представлениям Н.Гершвинда, нарушения со стороны высших мозговых функций могут быть обусловлены поражением белого вещества головного мозга или ассоциативных корковых полей (последние являются своеобразными «точками переключения» между первичными двигательными, сенсорными и лимбическими областями) [3, 6, 7]. С клинической точки зрения эта концепция позволила объяснить, почему при небольших по объему очагах возникает довольно выраженный нейропсихологический дефект, захватывающий несколько модальностей, с нейробиологической – привлекла интерес к структурно-сетевому принципу организации работы головного мозга. Представления Н.Гершвинда находились в центре внимания в течение двух десятилетий – до середины 1980-х годов, когда появились работы, в которых вновь постулировалась ключевая роль тех или иных корковых зон, а синдрому «разобщения» отводилась незначительная роль.

Однако в настоящее время, в связи с успехами методов нейровизуализации, интерес к работам Н.Гершвинда возник снова. Считается, что его классические работы [6, 7] не потеряли своего значения и сейчас [3, 8]. Во всяком случае, исследования по изучению проводящих путей головного мозга с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) и значения поражения этих путей в генезе когнитивных нарушений активно проводятся как в нашей стране, так и за рубежом [9–12]. Синдром «разобщения» имеет значение не только при неврологических заболеваниях, но и при психиатрической патологии [13], в частности, при шизофрении [14]. О значимости данной проблемы говорит и то, что выделяют даже «деменцию, связанную с поражением белого вещества» [4, 15].

Белое вещество составляет почти 1/2 объема головного мозга взрослого человека, а общая протяженность миелинизированных волокон внутри головного мозга достигает почти 135 тыс. км [4, 15]. При этом в эволюционном плане у млекопитающих увеличение относительного объема белого вещества полушарий головного мозга происходит в более значительной мере, чем увеличение объема серого вещества [16, 17]. Так у мышей объем серого вещества составляет 11% от общего объема головного мозга, у макаков – 27%, у шимпанзе – 40%, а у человека – 41% [18]. Причем это сопровождается и изменением диаметров аксонов, и нарастанием среднего числа синапсов на одном нейроне [16]. Особенно значительно у человека увеличивается объем белого вещества в префронтальных отделах [15].

Концепция коннектома

В последнее время все большее внимание при изучении механизмов, лежащих в основе развития заболеваний головного мозга, уделяется нарушениям коннектома, иными словами, нарушениям структурных и функциональных связей между различными церебральными структурами, состояние которых оценивается при помощи мультимодальных методов нейровизуализации [1, 2, 16, 18–25]. Особое значение имеют результаты функциональной МРТ (фМРТ) в BOLD-режиме (Blood Oxygenation Level-Dependent), в основе которой лежит оценка изменений оксиге-

нации крови в различных отделах головного мозга, что отражает обусловленные нейрональной активностью метаболические процессы [26, 27]. По сравнению с позитронной эмиссионной томографией для оценки регионарной церебральной гемодинамики фМРТ имеет преимущества, связанные с более высокой разрешающей способностью и чувствительностью [28].

Построение коннектома на основании данных МРТ проходит в три этапа: 1) выделение определенных церебральных регионов (областей), 2) оценка связей между этими регионами и 3) детальный анализ сети этих связей [29]. Выделение церебральных регионов (областей) основывается на комплексе методов, включающих их анатомические характеристики, существующие критерии, различные режимы МРТ и др. [29]. Оценка связей проводится на основе их характеристик: структурные (анатомические – аксональные, дендритические, синаптические), функциональные (статистическая зависимость между полученными с помощью функциональных методов исследования параметрами) и эффективные (математическое моделирование на основании, преимущественно, результатов фМРТ) [29]. Для сетевого анализа используются топологические методы анализа. Это направление в области нейронаук наиболее активно в настоящее время разрабатывается. Основной его целью является изучение структурных и функциональных характеристик во взаимосвязи. Разработаны математические методы выявления ключевых структур («вуллок», англ. – hub) [2]. Результатом этой работы и является построение коннектома – матрицы, отражающей структурно-функциональные взаимосвязи ЦНС, причем эта матрица динамична [2, 29]. Следует подчеркнуть, что структурные (анатомические) связи не во всех случаях совпадают со связями функциональными. Функциональные связи и динамичны, и носят более распространенный характер, чем связи анатомические, представляющие собой хорошо известные проводящие пути в белом веществе головного мозга.

Помимо динамичности коннектом характеризуется функциональной гетерогенностью (возбуждающие, тормозящие, модулирующие зоны) [29, 30]. Подобный топологический подход к оценке деятельности головного мозга объясняет, например, почему сопоставимое по объему поражение вроде бы не столь друг от друга отдаленных территориально структур в рамках одной доли приводит к совершенно разным психоневрологическим расстройствам. Так, если это поражение локализовано в области «вулки», то дефект будет носить более генерализованный характер, если на периферии топологического модуля – то более специфический, связанный с конкретной когнитивной сферой [31].

Ярким примером этого положения могут служить зрительные нарушения [32]. Первичная зрительная кора является лишь самым началом процесса комплексного зрительного восприятия. Различные отделы головного мозга вовлечены в процесс восприятия зрительных стимулов. Причем восприятие объектов, лиц и различных цветов может нарушаться независимо друг от друга [33]. Одностороннее поражение первичной затылочной коры (поля 17 по Бродману) приводит к гемианопсии (поражение с обеих сторон проявляется корковой слепотой), однако поражение нижних и средних затылочно-теменных отделов нередко сопровождается нарушением более высокоорганизованных и комплексных зрительных функций [34]. В частности, поражение вентральных медиальных затылочно-теменных отделов может приводить к нарушению восприятия цвета и формы объектов (т.е. узнавание различных объектов), что контрастирует с нарушениями восприятия движений и пространственных функций, включая внимание и оценку локализации, которые характерны для поражения дорзальных латеральных затылочно-те-

менных отделов [34]. Поражение вентральных отделов приводит к ахроматопсии, зрительной агнозии, прозопагнозии, алексии без аграфии и некоторым формам топографогнозии, дорсальных – к акинетопсии, синдрому игнорирования половины поля зрения, астереоопсии, синдрому Балинта [34]. Большинство из этих нарушений не являются хорошо очерченными синдромами с жестко детерминированной топикой поражения, поскольку нарушения различных нейропсихологических процессов могут приводить к фенотипически сходной клинической картине [34].

Топологическая структура головного мозга с возрастом меняется. При старении происходит уменьшение числа модулей, в особой мере это затрагивает системы, ответственные за контроль когнитивной деятельности и внимание [2]. Отмечается уменьшение числа связей между различными модулями в лобных отделах [23].

Энергетический обмен как основа функционирования коннектома

В энергетическом плане головной мозг по сравнению с другими органами находится в привилегированном состоянии: составляя лишь 2% от общей массы тела, он потребляет 20% вырабатываемой в организме энергии [35, 36]. Уровень энергетического обмена в головном мозге зависит от его кровоснабжения. Среди иных факторов, которые могут влиять на возбудимость нейронов, помимо уровня кровотока и парциального напряжения кислорода в артериальной крови следует упомянуть температуру внешней среды [37].

Основным энергетическим субстратом для головного мозга является глюкоза, которая почти полностью используется в процессах окисления [35]. Весьма энергозатратными являются регулирующие функции, обеспечивающие в норме самоконтроль/саморегуляцию, процесс принятия решений, логическое мышление [38]. Снижение уровня глюкозы крови может в первую очередь приводить к нарушениям именно в этой сфере, что сопровождается, в частности, нарастанием агрессивности и импульсивности, асоциальным поведением. Расстройства регулирующих функций возникают на фоне употребления алкоголя, при этом также отмечается снижение уровня глюкозы как в целом в организме, так и в головном мозге [38].

Для осуществления регулирующих функций может использоваться содержащийся в астроцитах (они в основном располагаются в сером веществе) гликоген, особенно когда уровень глюкозы крови снижается [38]. Уровень содержащегося в головном мозге гликогена невелик – он может обеспечить от 1 до 6% энергетических потребностей головного мозга [38]. Однако в условиях повышенной нагрузки (в частности, при выполнении заданий, требующих участия весьма энергоемких регулирующих функций) даже этого объема гликогена, используемого в качестве резервного источника энергии, хватает для успешного функционирования головного мозга [38].

«Скрытая энергия» головного мозга

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что в процессе выполнения тех или иных заданий уровень церебрального метаболизма меняется не столь значительно (повышается менее чем на 5%) – большая часть потребляемой веществом головного мозга энергии тратится на поддержание его фоновой активности [27, 36, 39]. Эти затраты приходятся в основном (60–80%) на энергетическое обеспечение глутаматного цикла, т.е. на процессы передачи сигнала, остальная энергия расходуется на обеспечение функционирования тормозящих вставочных нейронов и астроцитов [39]. По своим энергетическим затратам нейроны и глиальные элементы различаются весьма значительно [35]. Интересным представляется тот факт,

что выполнение тестов на регулирующие функции снижает уровень глюкозы, в то время как тесты, не требующие их участия, на уровень глюкозы влияют не столь значительно [38]. Причем снижение уровня глюкозы, компенсируемое ее введением извне, приводит в первую очередь к улучшению выполнения тестов на регулирующие функции [38].

Следует подчеркнуть, что нельзя смешивать состояние покоя в поведенческом смысле и состояние покоя головного мозга – в смысле физиологическом. Последнее для головного мозга абсолютно не характерно, поскольку в таком «состоянии покоя» постоянно происходят различные процессы на клеточном уровне, на что, собственно, и затрачивается эта «скрытая энергия» (или «энергия покоя») [1, 27, 28, 36, 39, 40]. Изменения в состоянии покоя выявляются и при некоторых неврологических заболеваниях, в частности, при болезни Гентингтона [41].

«Скрытая» (или «внутренняя»), не связанная с внешними воздействиями энергия тратится на процессы оценки и выработку ответов/реакций на поступающие извне стимулы, а также, вероятно, на предвосхищение/предугадывание событий, которые могут произойти [27]. Способность к предвосхищению наступающих событий рассматривается как один из важнейших компонентов реакции на внешние воздействия, а осуществление его связывают именно с нормальным функционированием нейрональных кругов, для описания которых используется не статическая, а динамическая геометрия [42]. Системы, обеспечивающие принятие решений, характеризуются строгой иерархичностью [43]. Основанные на анализе пространственной и временной составляющей планируемых действий, эти системы способны выбирать ключевые, иерархически более высокие, точки принятия решений, что далее запускает дискретные подпрограммы, исполнение которых дополнительных решений уже не требует [43]. Таким образом, происходит выигрыш и по времени, и по затрачиваемым энергоресурсам. Среди церебральных структур, участвующих в этих процессах, особое значение придается префронтальной коре, а также амигдале и гиппокампу [43–47]. В механизмах реализации способности к предвосхищению/предугадыванию в эфферентной сфере лежит дискретная программа двигательной последовательности, в значительной мере обусловленная, как считается, спонтанной активностью нейронов, располагающихся в области нижних олив, входящих в оливодеребеллярную систему [42, 48]. На процесс принятия решений влияют эмоции, причем в условиях дефицита эмоциональных влияний этот процесс происходит с ошибками. Подобный механизм, как считается, может лежать в биологической основе развития наркоманий, когда дисфункция вентро-медиальной префронтальной коры на психологическом уровне приводит к нарушению принятия решений, что в поведенческом плане проявляется импульсивными и трудно контролируруемыми действиями, связанными со злоупотреблением психоактивными веществами [44].

По аналогии со «скрытой энергией» (термин более удачен, чем «темная энергия») в астрономии, внутреннюю церебральную энергию также обозначают как «скрытую энергию» [17, 27, 36]. Спонтанные флюктуации этой энергии, которые в настоящее время могут быть оценены при помощи фМРТ, создают уникальную возможность «взглянуть» в суть процессов, которые происходят в структурах ЦНС [27, 28]. Спонтанные флюктуации носят низкочастотный характер – от 0,01 до 0,1 Гц [36]. При этом выявленные в BOLD-режиме МРТ изменения отражают возбудимость нейронов, причем флюктуации носят неритмичный характер и сохраняются даже во сне. Вероятно, ведущее значение имеет уровень энергетического баланса. Так, отмечаемые в течение дня колебания уровня самоконтроля, как считается, являются следствием колебания уровня глюкозы: более высокий в утренние часы он сни-

жается к вечеру, что связывают с большей активностью (физической, эмоциональной, возможным употреблением алкоголя и т.п.) во второй половине дня и, соответственно, большим потреблением глюкозы [38]. После отдыха и сна уровень глюкозы нормализуется, что сопровождается улучшением самоконтроля, который и определяется регулирующими функциями [38]. Однако лишь уровнем обмена глюкозы деятельность головного мозга в целом и регулирующих функций в частности не объяснить. Участвуют в этом процессе и иные механизмы, которые в настоящее время активно изучаются.

Рассматривая биологические основы интеллекта, следует учитывать и существующие в норме межполушарные различия (межполушарную асимметрию) – левое полушарие характеризуется и более высоким уровнем кровотока, и более высоким уровнем базового метаболизма [49, 50]. При этом средние размеры нейронов в левом полушарии головного мозга больше, чем в гомологичных зонах правого полушария [51].

Активность головного мозга «в покое» носит не статичный, а динамичный характер. Она может модулироваться под влиянием внешних стимулов, так, например, показано ее изменение в процессе обучения [52]. Следует заметить, что при анализе спонтанной активности «в покое» с помощью фМРТ следует учитывать и то влияние, которое оказывают на результаты исследования такие ненейронные факторы, как движения головой во время исследования или колебания парциального напряжения углекислого газа в артериальной крови, что учитывается при проведении исследований.

Еще одним важным аспектом рассматриваемой проблемы является то, что головной мозг, при его крайне высоком уровне энергопотребления по сравнению с другими органами, действует с системно-энергетической точки зрения в направлении минимизации собственных энергетических затрат [16, 17]. Подобная «политика рациональной экономии», возможно, и объясняет важные особенности функционирования структур ЦНС, которые были выявлены в последнее время. С одной стороны, необходимо уменьшить энергетические затраты, с другой – обеспечить максимально быструю и эффективную реакцию на меняющуюся ситуацию, для чего и используются адаптивные топологические паттерны анатомических и функциональных интрацеребральных связей [16]. Этот непрерывный и взаимосвязанный процесс: 1) энергозатрат и энергосбережения, 2) с участием топологически различающихся структур, 3) протекающий в различных временных рамках (от десятилетий – до миллисекунд), и определяет суть функционирования ЦНС, включая развитие и адаптивные реакции. Именно с позиций топологии удастся объяснить, почему энергетически более выгодной является, например, связь между территориями значительно расположенными нейронами, которые лежат у основания «втулок», чем меньшая по расстоянию связь между «топологически отдаленными» нейронами [16].

Сама по себе топологическая модель характеризуется динамичностью, способностью к быстрому изменению конфигурации – в зависимости от стоящих на этот конкретный момент задач [2, 53]. С точки зрения энергозатрат замена или реорганизация потерявших свое значение (мальадаптивных) модулей более предпочтительна, чем создание заново всей системы [2]. Именно модульная система организации когнитивной деятельности помогает, в частности, избежать катастрофического забывания ранее приобретенных навыков – при необходимости приобретения новых навыков. Альтернативный модульному принципу подход, основанный на последовательном переборе возможных вариантов решений, потребует не только более значительных затрат энергии, но и вовлечения существенно большего числа нейронов при решении сложных

задач, далеко превосходящих существующие биологические возможности ЦНС.

При этом существуют механизмы, контролирующие соотношение «стоимость/эффективность». Так, например, это и хорошо известные методики кодирования информационных процессов, позволяющие достигать результат с меньшими затратами; подавление активности нейронов зрительной коры при повторном предъявлении зрительных стимулов; или эффект подавления лимбической нейрональной активности при повторном предъявлении эмоционально значимых стимулов [16].

Флюктуации «скрытой энергии»

В глобальном смысле в основе интеллекта лежит способность к обучению и разрешению проблем/задач [54]. Рассматривая связь между уровнем интеллекта и уровнем церебрального метаболизма, следует подчеркнуть, что существуют два принципиально разных подхода к этой проблеме. Согласно первому из них, чем выше уровень интеллекта – тем более значительны затраты энергии, более активный характер несут метаболические процессы в ткани мозга; согласно второму, более высокий уровень интеллекта связан с менее значительным потреблением веществом головного мозга энергетически богатых субстанций [54]. Следует подчеркнуть, что второй подход, как это ни парадоксально звучит, представляется более верным [54]. Уровень интеллекта определяется не энергией, идущей на «общие нужды» (иными словами, не на глобальный церебральный метаболизм), а на метаболизм избирательный, операциональный, который и определяет ключевые для индивидуума нервно-психические и социальные функции. Таким образом и получается, что энергия у индивидуумов с более высоким интеллектом расходуется более рационально [54].

Одним из основных, базовых, механизмов функционирования ЦНС является способность к синхронизации активности располагающихся на отдалении нейронных структур [24]. И здесь также имеют значение топологические закономерности. В частности, интенсивность синхронизации осциллирующих нейронных кругов резко возрастает – если есть возможность подключения к этому процессу располагающихся физически на отдалении, но топологически более близких (и, соответственно, для этого подключения требующих меньших энергетических затрат) структур [16]. Сама по себе синхронизация как в покое, так и в ответ на внешние стимулы позволяет существенно улучшить взаимодействие между различными церебральными отделами [24] и с энергетической точки зрения является менее затратной [55]. Свидетельством последнего утверждения являются результаты фМРТ в BOLD-режиме (энергозатраты при ритмической активации нейронов существенно ниже, чем при активации аритмической) [55]. При этом возможность синхронизации процессов возбуждения у взрослых выше, чем у детей [56].

Чем выше интеллект, тем меньше ошибок возникает в процессе передачи информации в структурах ЦНС, тем в меньшей степени искажается передаваемая информация [49, 50, 54]. При этом процесс передачи одного и того же сигнала будет повторяться несколько раз – с тем, чтобы он прошел полностью и неискаженным [57]. Таким образом и оказывается, что для того, чтобы передать в полном неискаженном виде информацию у индивидуумов с высоким интеллектом требуется меньше повторов этих передач – и в результате тратится меньше энергии на эти передачи [49, 54]. Важным выводом из данного положения является то, что этот механизм объясняет механизмы нейропластичности на системном уровне, когда регулярные упражнения/задания приводят к восстановлению утраченных вследствие заболевания или травмы функций. При этом, чем более часто используются те или иные пути, реализуемые, в част-

ности, в виде синапсов, тем все более быстрым становится сам процесс передачи сигнала [57].

Однако не все так однозначно. Помимо высокого уровня выполнения нейропсихологических тестов высокой интеллект складывается и из других характеристик. В частности, крайне важной является способность индивидуума находить необычные решения возникающих перед ним проблем, что в широком смысле означает способность к творчеству (англ. – creativity) [57–59]. Применение фМРТ в BOLD-режиме показало, что в процессе принятия решений происходит активация префронтальной коры, а также других отделов головного мозга, включая задние отделы теменной доли [58, 59]. Существующие к настоящему времени данные позволяют предполагать, что творческие способности определяются на уровне системно-биологическом способностью совершать ошибки на этапе «предугадывания»/прогнозирования событий [57]. Именно этот механизм и отличает способность к творчеству от высокого уровня выполнения психометрических тестов – там требуется лишь одно правильное выполнение задания с минимальными затратами времени и не предусматриваются какие-либо иные варианты решения.

Рассматривая данную проблему, следует еще раз подчеркнуть значимость «скрытой энергии» головного мозга – и ее флюктуации. И здесь крайне интересным является то, что эти флюктуации могут быть нелинейными, хаотичными. Нелинейная динамика флюктуаций может объяснить нередкокую непредсказуемость поведенческих реакций, возникновение абсолютно разных реакций на минимально отличающиеся внешние стимулы [60]. Для систем, построенных на принципах нелинейной динамики (хаоса), характерно низкое соотношение сигнал/шум (поэтому их регистрация затруднена), они не могут быть оценены при использовании повсеместно применяемых статистических методов, а требуют специального подхода (для их описания используют сложные математические методы) [60]. При этом, поскольку подобные процессы могут быть управляемы при помощи механизма обратной связи, они потенциально открыты для коррекции, что имеет несомненное практическое значение, обусловленное разработкой принципиально новых возможностей терапии психоневрологических нарушений [60].

При этом общеизвестно, что у лиц с высокой способностью к творчеству нередко встречаются психические расстройства [57]. Возможно, что одной из биологических причин этого и является большая вероятность возникновения ошибок при передаче сигнала в структурах ЦНС. Подобное предположение подтверждается результатами исследований с применением фМРТ. Так было показано, что ошибки на этапе «предугадывания»/прогнозирования характерны для пациентов с бредовыми расстройствами [61].

Заключение

Таким образом, созданная в настоящее время модель (коннектом) является более информативной для понимания сущности процессов, происходящих в головном мозге, чем простая сумма частей, в нее входящих. Эта модель является ключевой в новом направлении развития нейронаук – системной психоневрологии. Функционирование коннектома определяется энергетическим обменом, который происходит в головном мозге. Причем этот обмен, с одной стороны, должен обеспечивать процессы передачи информации, а с другой – осуществлять это с минимальными затратами. Поэтому и становится понятным, что именно «экономический анализ нейропсихиатрических проблем» открывает возможности для объяснения/понимания более значительной уязвимости более энергозатратных церебральных связей как при патологических состояниях, так и при нарушениях развития [16].

Однако следует избегать «безудержного энтузиазма» в этом вопросе. Так организация проекта по изучению коннектома привела к появлению в обществе в значительной мере далеком от реальности представлению о том, что результаты изучения существующих в головном мозге миллионов нейронов и триллионов синапсов с легкостью позволят объяснить внутренние механизмы неврологических и психических заболеваний [62]. На самом деле речь идет лишь об изучении связей между различными областями головного мозга, представленных в конечном итоге в виде диаграмм, а не связи между нейронами внутри этих областей [62]. Кроме того, следует учитывать различия в дизайне проводимых исследований, поэтому, например, нельзя смешивать результаты чисто биологических работ с работами клиническими [62].

Несмотря на этот вполне обоснованный скептицизм, полученные в настоящее время данные определенно свидетельствуют о наличии особенностей нарушений именно коннектома при различных неврологических и психиатрических заболеваниях. Так, при болезни Альцгеймера поражение «втулок» наиболее выражено в височных отделах, при шизофрении – в лобных отделах [63]. Были показаны изменения коннектома при аддитивных расстройствах (употребление марихуаны) [64]. При болезни Гентингтона изменения коннектома отмечаются еще до появления клинической симптоматики и не связаны с наличием церебральной атрофии [41, 65]. При таких разных состояниях, как шум в ушах [66] и транзиторная глобальная амнезия [67], также имеются нарушения коннектома. Причем при транзиторной глобальной амнезии изменения коннектома характеризуются особой динамичностью – нарастают при появлении симптоматики (нарушений памяти) и регрессируют при нормализации мнестических функций [67]. Однако исследовательские работы в этом направлении еще только начинаются и, вероятно, в ближайшее время появятся новые данные, которые позволят по-новому взглянуть на «старые» проблемы.

Литература/References

- Petersen SE, Sporns O. Brain networks and cognitive architectures. *Neuron* 2015; 88 (1): 207–19. DOI: 10.1016/j.neuron.2015.09.027
- Sporns O, Betzel RF. Modular brain networks. *Annual Review of Psychology* 2016; 67 (1): 613–40. DOI: 10.1146/annurev-psych-122414-033634
- Catani M, Ffytche DH. The rises and falls of disconnection syndromes. *Brain* 2005; 128 (10): 2224–39. DOI: 10.1093/brain/awh622
- Filley CE, Fields RD. White matter and cognition: making the connection. *J Neurophysiology* 2016; 116 (5): 2093–104. DOI: 10.1152/jn.00221.2016
- Бехтерев В.М. Проводящие пути спинного и головного мозга. Руководство к изучению внутренних связей мозга. Ч. II. Волокна мозжечка, волокна мозг. полушарий и общий обзор провод. систем. 2-е изд. СПб.: Издательство К.Л.Риккера, 1898; с. 383 / Bekhterev V.M. Provodiashchie puti spinnogo i golovnogo mozga. Rukovodstvo k izucheniiu vnutrennikh svyazei mozga. Ch. II. Volokna mozzhechka, volokna mozg. polusharii i obshchii obzor provod. sistem. 2-e izd. SPb.: Izdanie K.L.Rikkera, 1898; s. 383. [in Russian]
- Geschwind N. Disconnexion syndromes in animals and man. Part I. *Brain* 1965; 88 (3): 237–94. DOI: 10.1093/brain/88.2.237
- Geschwind N. Disconnexion syndromes in animals and man. Part II. *Brain* 1965; 88 (3): 585–644. DOI: 10.1093/brain/88.2.237
- Mesulam M-M. Fifty years of disconnection syndromes and the Geschwind legacy. *Brain* 2015; 138 (9): 2791–9. DOI: 10.1093/brain/awv198
- Дамулин И.В. Коровые связи, синдром «разобщения» и высшие мозговые функции. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2015; 115 (11): 107–11. DOI: 10.17116/jnevro2015115111107-11 / Damulin I.V. Korkovye svyazi, sindrom "razobshcheniia" i vysshie mozgovye funktsii. *Zhurn. nevrologii i psikhiiatrii im. S.S.Korsakova*. 2015; 115 (11): 107–11. DOI: 10.17116/jnevro2015115111107-11 [in Russian]
- Дамулина А.И., Коновалов Р.Н., Кадыков А.С. Постинсультные когнитивные нарушения. *Неврол. журн.* 2015; 20 (1): 12–9. / Damulina A.I., Kononov R.N., Kadykov A.S. Postinsul'tnye kognitivnye narusheniia. *Neurol. zhurn.* 2015; 20 (1): 12–9. [in Russian]
- Catani M, Mesulam M. What is a disconnection syndrome? *Cortex* 2008; 44 (8): 911–3. DOI: 10.1016/j.cortex.2008.05.001
- Thiebaut de Schotten M, Kinkingnehun S, Delmaire C et al. Visualization of disconnection syndromes in humans. *Cortex* 2008; 44 (8): 1097–103. DOI: 10.1016/j.cortex.2008.02.003
- Дамулин И.В., Сиволап Ю.П. Расстройство фронтокортикальных связей в нейропсихиатрии. *Неврол. вестн. (Журн. им. В.М.Бехтерева)*. 2015; 4: 78–82. / Damu-

- lin I.V., Sivolap Iu.P. Rasstroistvo frontosubkortikal'nykh svyazei v neiropsikhiatrii. *Nevol. vestn.* (Zhurn. im. V.M.Bekhtereva). 2015; 4: 78–82. [in Russian]
14. Дамулин И.В., Сиволап Ю.П. Неврологические нарушения при шизофрении: клинические особенности и патогенетические аспекты. *Рос. мед. журн.* 2016; 22 (5): 267–71. DOI: 10.18821/0869-2106-2016-22-5-267-271 / Damulin I.V., Sivolap Iu.P. Nevrologicheskie narusheniia pri shizofrenii: klinicheskie osobennosti i patogeneticheskie aspekty. *Ros. med. zhurn.* 2016; 22 (5): 267–71. DOI: 10.18821/0869-2106-2016-22-5-267-271 [in Russian]
 15. Filley CM. White matter: beyond focal disconnection. *Neurologic Clinics* 2011; 29 (1): 81–97. DOI: 10.1016/j.ncl.2010.10.003
 16. Bullmore E, Sporns O. The economy of brain network organization. *Nature Reviews Neuroscience* 2012; 13: 337–49. DOI: 10.1038/nrn3214
 17. Nuallain SO, Doris T. Consciousness is cheap, even if symbols are expensive; metabolism and the brain's dark energy. *Biosemiotics* 2011; 5 (2): 193–210. DOI: 10.1007/s12304-011-9136-y
 18. Van den Heuvel MP, Bullmore ET, Sporns O. Comparative connectomics. *Trends in Cognitive Sciences* 2016; 20 (5): 345–61. DOI: 10.1016/j.tics.2016.03.001
 19. Дамулин И.В. Особенности структурной и функциональной организации головного мозга. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.* 2016; 116 (11): 163–8. DOI: 10.17116/jnevro201611611163-168 / Damulin I.V. Osobennosti strukturalnoi i funktsional'noi organizatsii golovnogo mozga. *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova.* 2016; 116 (11): 163–8. DOI: 10.17116/jnevro201611611163-168 [in Russian]
 20. Bullmore E, Sporns O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nature Reviews Neuroscience* 2009; 10 (3): 186–98. DOI: 10.1038/nrn2575
 21. Cao M, Wang Z, He Y. Connectomics in psychiatric research: advances and applications. *Neuropsychiatric Dis Treatment* 2015; 11: 2801–10. DOI: 10.2147/ndt.s63470
 22. Lobo MK. Lighting up the brain's reward circuitry. *Ann NY Acad Sci* 2012; 1260 (1): 24–33. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2011.06368.x
 23. Meunier D, Achard S, Morcom A, Bullmore E. Age-related changes in modular organization of human brain functional networks. *NeuroImage* 2009; 44 (3): 715–23. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2008.09.062
 24. Papo D, Buldu JM, Boccaletti S, Bullmore ET. Complex network theory and the brain. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 2014; 369 (1653): 20130520. DOI: 10.1098/rstb.2013.0520
 25. Reid RC. From functional architecture to functional connectomics. *Neuron* 2012; 75 (2): 209–17. DOI: 10.1016/j.neuron.2012.06.031
 26. Veldsman M, Cumming T, Brodtmann A. Beyond BOLD: Optimizing functional imaging in stroke populations. *Hum Brain Mapping* 2014; 36 (4): 1620–36. DOI: 10.1002/hbm.22711
 27. Zhang D, Raichle ME. Disease and the brain's dark energy. *Nat Rev Neurol* 2010; 6 (1): 15–28. DOI: 10.1038/nrneurol.2009.198
 28. Bandettini PA, Bullmore E. Endogenous oscillations and networks in functional magnetic resonance imaging. *Hum Brain Mapping* 2008; 29 (7): 737–9. DOI: 10.1002/hbm.20607
 29. Fornito A, Bullmore ET. Connectomics: A new paradigm for understanding brain disease. *Euro Neuropsychopharmacol* 2015; 25 (5): 733–48. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2014.02.011
 30. Sporns O. Towards network substrates of brain disorders. *Brain* 2014; 137 (8): 2117–8. DOI: 10.1093/brain/awu148
 31. Pessoa L. *The Cognitive-Emotional Brain. From Interactions to Integration.* Cambridge, London: The MIT Press, 2013; p. 320.
 32. Дамулин И.В. Поражение затылочных отделов головного мозга: некоторые клинические, патогенетические и терапевтические особенности. *Мед. совет.* 2016; 4: 36–41. / Damulin I.V. Porazhenie zatylochnykh otdelov golovnogo mozga: nekotorye klinicheskie, patogeneticheskie i terapevicheskie osobennosti. *Med. sovet.* 2016; 4: 36–41. [in Russian]
 33. De Renzi E. Disorders of visual recognition. *Semin Neurol* 2000; 20 (4): 479–85. DOI: 10.1055/s-2000-13181
 34. Barton JJS. Disorders of color and object recognition. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology* 2010; 16 (4): 111–27. DOI: 10.1212/01.con.0000368264.61286.9b
 35. Magistretti PJ, Allaman I. A cellular perspective on brain energy metabolism and functional imaging. *Neuron* 2015; 86 (4): 883–901. DOI: 10.1016/j.neuron.2015.03.035
 36. Raichle ME, Snyder AZ. Intrinsic Brain Activity and Consciousness. In: *The Neurology of Consciousness. Cognitive Neuroscience and Neuropathology.* 2nd ed. Ed. by S.Laureys et al. Amsterdam etc: Elsevier Ltd, 2009; p. 81–8. DOI: 10.1016/b978-0-12-374168-4.00007-1
 37. Robertson RM, Money TGA. Temperature and neuronal circuit function: compensation, tuning and tolerance. *Curr Opin Neurobiol* 2012; 22 (4): 724–34. DOI: 10.1016/j.conb.2012.01.008
 38. Gailliot MT. Unlocking the energy dynamics of executive functioning: linking executive functioning to brain glycogen. *Perspect Psychol Sci* 2008; 3 (4): 245–63. DOI: 10.1111/j.1745-6924.2008.00077.x
 39. Raichle ME. Two views of brain function. *Trends Cognitive Sci* 2010; 14 (4): 180–90. DOI: 10.1016/j.tics.2010.01.008
 40. Holzman D, Tsodyks M. The emergence of up and down states in cortical networks. *PLoS Computational Biology* 2006; 2 (3): e23. DOI: 10.1371/journal.pcbi.0020023
 41. Harrington DL, Rubinov M, Durgerian S et al. For the PREDICT-HD investigators of the Huntington Study Group and Rao S.M. Network topology and functional connectivity disturbances precede the onset of Huntington's disease. *Brain* 2015; 138 (8): 2332–46. DOI: 10.1093/brain/aww145
 42. Linas RR, Roy S. The 'prediction imperative' as the basis for self-awareness. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 2009; 364 (1521): 1301–7. DOI: 10.1098/rstb.2008.0309
 43. Botvinick MM. Hierarchical reinforcement learning and decision making. *Curr Opin Neurobiol* 2012; 22 (6): 956–62. DOI: 10.1016/j.conb.2012.05.008
 44. Bechara A, Damasio H. Decision-making and addiction (part I): impaired activation of somatic states in substance dependent individuals when pondering decisions with negative future consequences. *Neuropsychologia* 2002; 40 (10): 1675–89. DOI: 10.1016/s0028-3932(02)00015-5
 45. Clark L, Bechara A, Damasio H et al. Differential effects of insular and ventromedial prefrontal cortex lesions on risky decision-making. *Brain* 2007; 131 (5): 1311–22. DOI: 10.1093/brain/awn066
 46. Sallet J, Mars RB, Quilodran R et al. Neuroanatomical basis of motivational and cognitive control: a focus on the medial and lateral prefrontal cortex. In: *Neural Basis of Motivational and Cognitive Control.* Ed. by R.B.Mars et al. London, Cambridge: The MIT Press, 2011; p. 5–20.
 47. Yu JY, Frank LM. Hippocampal–cortical interaction in decision making. *Neurobiol Learn Mem* 2015; 117: 34–41. DOI: 10.1016/j.nlm.2014.02.002
 48. Linas RR. Inferior olive oscillation as the temporal basis for motricity and oscillatory reset as the basis for motor error correction. *Neuroscience* 2009; 162 (3): 797–804. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2009.04.045
 49. Fidelman U. Intelligence and transmission errors in the brain. *Kybernetes* 1996; 25 (2): 10–23. DOI: 10.1108/03684929610114619
 50. Fidelman U. Neural transmission-errors, cerebral arousability and hemisphericity. Some relations with intelligence and personality. *Kybernetes* 1999; 28 (6/7): 695–725. DOI: 10.1108/03684929910282962
 51. Fidelman U. Temporal and simultaneous processing in the brain: a possible cellular basis of cognition. *Kybernetes* 2002; 31 (3/4): 432–81. DOI: 10.1108/03684920210422566
 52. Northoff G, Duncan NW, Hayes DJ. The brain and its resting state activity – Experimental and methodological implications. *Prog Neurobiol* 2010; 92 (4): 593–600. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2010.09.002
 53. Kitzbichler MG, Henson RNA, Smith ML et al. Cognitive effort drives workspace configuration of human brain functional networks. *J Neuroscience* 2011; 31 (22): 8259–70. DOI: 10.1523/jneurosci.0440-11.2011
 54. Fidelman U. Intelligence and the brain's energy consumption: what is intelligence? *Personality and Individual Differences* 1993; 14 (1): 283–6. DOI: 10.1016/0191-8869(93)90206-i
 55. Buzsaki G. *Rhythms of the Brain.* New York: Oxford University Press, 2006; p. 448.
 56. Micheloyannis S, Vourkas M, Tsirka V et al. The influence of ageing on complex brain networks: a graph theoretical analysis. *Hum Brain Mapping* 2009; 30: 200–8. DOI: 10.1002/hbm.20492
 57. Fidelman U. Creativity: relation to neural transmission errors. *Kybernetes* 2011; 40 (5/6): 697–702. DOI: 10.1108/03684921111142250
 58. Bendetowicz D, Urbanski M., Garcin B et al. Brain correlates of creative abilities to combine remote ideas in healthy subjects and in patients. In *J Psychophysiol* 2016; 108: 56. DOI: 10.1016/j.jpsycho.2016.07.187
 59. Labudda K, Woermann FG, Mertens M et al. Neural correlates of decision making with explicit information about probabilities and incentives in elderly healthy subjects. *Experimental Brain Res* 2008; 187 (4): 641–50. DOI: 10.1007/s00221-008-1332-x
 60. Melancon G, Joannette Y. Chaos, brain, and cognition: toward a nonlinear order? *Brain Cognition* 2000; 42: 33–6. DOI: 10.1006/broc.1999.1154
 61. Corlett PR, Murray GK, Honey GD et al. Disrupted prediction-error signal in psychosis: evidence for an associative account of delusions. *Brain* 2007; 130 (9): 2387–400. DOI: 10.1093/brain/awm173
 62. A critical look at connectomics (editorial). *Nat Neurosci* 2010; 13 (12): 1441. DOI: 10.1038/nrn1210-1441
 63. Crossley NA, Mechelli A, Scott J et al. The hubs of the human connectome are generally implicated in the anatomy of brain disorders. *Brain* 2014; 137 (8): 2382–95. DOI: 10.1093/brain/awu132
 64. Kim D-J, Skosnik PD, Cheng H et al. Structural network topology revealed by white matter tractography in cannabis users: a graph theoretical analysis. *Br Connectiv* 2011; 1 (6): 473–83. DOI: 10.1089/brain.2011.0053
 65. Dumas EM, van den Bogaard SJA, Hart EP et al. Reduced functional brain connectivity prior to and after disease onset in Huntington's disease. *Neuro Image Clin* 2013; 2: 377–84. DOI: 10.1016/j.nicl.2013.03.001
 66. Leaver AM, Turesky TK, Seydell-Greenwald A et al. Intrinsic network activity in tinnitus investigated using functional MRI. *Hum Brain Mapping* 2016; 37 (8): 2717–35. DOI: 10.1002/hbm.23204
 67. Peer M, Nitzan M, Goldberg I et al. Reversible functional connectivity disturbances during transient global amnesia. *Ann Neurol* 2014; 75 (5): 634–43. DOI: 10.1002/ana.24137

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Дамулин Игорь Владимирович – д-р мед. наук, проф. каф. нервных болезней и нейрохирургии ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: damulin@mm-science.ru

Постинсультный когнитивный дефицит: основные особенности и факторы риска

Е.А.Коваленко[✉], А.Н.Боголепова

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

[✉]ekaterinakov90@mail.ru

В обзорной статье рассмотрены современные представления об основных особенностях и факторах риска постинсультного когнитивного дефицита. Когнитивные нарушения являются одним из наиболее частых последствий перенесенного инсульта и вносят существенный вклад в инвалидизацию пациентов. Возникновение постинсультных когнитивных расстройств обусловлено множеством факторов. В связи с этим у всех пациентов после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения необходимо оценивать потенциальные предикторы снижения познавательных функций. Своевременное выявление и адекватная коррекция модифицируемых факторов риска могут профилировать возникновение и прогрессирование постинсультного когнитивного дефицита, что будет значительно улучшать качество жизни пациентов и их родственников.

Ключевые слова: инсульт, постинсультные когнитивные нарушения, факторы риска постинсультного когнитивного дефицита.

Для цитирования: Коваленко Е.А., Боголепова А.Н. Постинсультный когнитивный дефицит: основные особенности и факторы риска. Consilium Medicum. 2017; 19 (2): 14–18.

Review

Post-stroke cognitive decline: the main features and risk factors

Е.А.Коваленко[✉], А.Н.Боголепова

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

[✉]ekaterinakov90@mail.ru

Abstract

In the following review article discusses modern ideas about the main features and risk factors of post-stroke cognitive decline. The most common effects of stroke are cognitive disorders which significantly contribute to the disability of patients. The occurrence of post-stroke cognitive impairment caused by many factors. Therefore, it is necessary to examine all patients after stroke and reveal potential predictors of decline in cognitive function. Early detection and adequate correction of modifiable risk factors can prevent the onset and progression of post-stroke cognitive decline that will significantly improve the quality of life of patients and their relatives.

Key words: stroke, post-stroke cognitive impairment, risk factors of post-stroke cognitive decline.

For citation: Kovalenko E.A., Bogolepova A.N. Post-stroke cognitive decline: the main features and risk factors. Consilium Medicum. 2017; 19 (2): 14–18.

Глобальной проблемой современного общества являются церебральные инсульты. Хорошо известно, что инсульт – это одна из основных причин смерти и инвалидизации пациентов. Так, в большинстве развитых стран мира острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) становится предиктором стойкой утраты трудоспособности. Только 10–20% больных могут выполнять трудовые обязанности, остальные же навсегда остаются инвалидами, 19–35% из которых полностью зависят от помощи посторонних лиц или родственников [1, 2].

В связи с формированием такой неблагоприятной ситуации во всем мире особенно важными оказываются изучение и коррекция последствий инсульта, которые проявляются расстройством различных неврологических функций. В клинической практике чаще всего особое внимание медицинских специалистов обращено на выраженные ухудшения двигательных и речевых функций, а также расстройства глотания, которые традиционно считают основными причинами нарушения бытовой независимости пациента, предпосылками для развития плохого прогностического исхода.

Однако не меньшее влияние на функциональное восстановление больного после инсульта оказывают когнитивные расстройства (КР), проявляющиеся снижением памяти, внимания, гнозиса, праксиса и социального интеллекта, а также ухудшением способностей к планированию и контролю познавательной деятельности [3]. В связи с этим у пациента, перенесшего церебральный инсульт, нарушаются восприятие и переработка поступающей извне информации и больной должным образом перестает органи-

зовывать свои действия: принимать лекарственную терапию, ухаживать за собой и т.д.

Эффективная интеллектуальная деятельность в настоящее время оказывается особо важной способностью для адаптации к быстро развивающимся информационным технологиям, новым методикам диагностики, лечения и реабилитации в медицине. Поэтому проблема постинсультного когнитивного дефицита (ПИКД) в современной ангионеврологии занимает одно из ведущих мест.

В последние десятилетия особенный интерес к данной проблеме также обусловлен тенденцией к увеличению доли людей пожилого и старшего возраста, повышением их выживаемости после инсульта и, как следствие, возрастающей распространенностью КР.

По данным международных эпидемиологических исследований, распространенность КР после инсульта занимает широкий диапазон от 26 до 96%. В среднем около 1/2 постинсультных больных страдают от нарушения познавательных функций [3].

Достаточно высокие показатели распространенности КР после инсульта демонстрируют работы отечественных авторов. Результаты, полученные И.В.Дамулиным, свидетельствуют о том, что ПИКД возникает у 40–70% пациентов [4]. Однако наибольшая частота встречаемости ПИКД была отмечена в работах Н.В.Шахпароновой и соавт. и М.А.Чердак и соавт.: 87,4 и 96,7% соответственно [5, 6].

Клинические проявления при церебральном инсульте варьируют от легкой до тяжелой когнитивной дисфункции. Легкие и умеренные КР, возникающие после инсуль-

та, встречаются значительно чаще. Но из-за наличия более тяжелых и явных неврологических нарушений им редко уделяется должное внимание. Это часто приводит к тому, что минимальный КД прогрессирует до деменции, которая значительно повышает инвалидизацию больных, делает их профессионально и социально дезадаптированными.

По данным разных литературных источников, частота встречаемости деменции после инсульта колеблется от 4 до 40%, что, по мнению В.В.Захарова и соавт., связано с возрастными различиями выбранных больных и тяжестью перенесенного инсульта [7]. Возможно, такие расхождения в полученных данных обусловлены еще и тем, что часть авторов включают в свое исследование дементные нарушения, предшествующие инсульту, а другая часть – нет.

Основные особенности ПИКД

Постинсультные когнитивные нарушения (КН) относятся к группе сосудистых КР и имеют ряд отличительных характеристик.

Первой отличительной особенностью постинсультных КН является характерная связь со временем [6]. Принято считать, что постинсультные КР появляются и достигают клинического уровня в первые 3 мес после инсульта или в течение года. Следовательно, если КН выявляются в более поздние сроки, связь их с инсультом весьма сомнительна [8].

Еще одна отличительная особенность ПИКД состоит в том, что, по данным многих отечественных и зарубежных авторов, при них в клинической картине преобладает нарушение «управляющих» функций [9]. Особую роль в этом играют дисфункция лобной доли и разобщение ее связей с другими подкорковыми структурами. В результате этого у пациента наблюдается выраженный дизрегуляторный дефект: снижение скорости познавательных процессов и ухудшение планирования произвольной деятельности [10].

Ряд авторов отмечают, что у большинства пациентов после инсульта страдают не только «управляющие» функции, но и внимание. Так, в исследовании, проведенном M.Leśniak и соавт., у 48,5% из 200 обследованных постинсультных больных наблюдалось нарушение внимания [11].

Третьей и одной из наиболее значимых отличительных особенностей является динамика ПИКД в раннем и позднем восстановительном периоде инсульта. Обычно когнитивная дисфункция, непосредственно связанная с инсультом, с течением времени уменьшается или остается на прежнем уровне. Однако довольно часто в клинической практике можно наблюдать нарастание когнитивного дефекта, что, вероятно, обусловлено мультифакториальным характером и многообразием патогенетических механизмов формирования постинсультных КР [12].

Факторы риска развития ПИКД

Постинсультный дефект в когнитивной сфере представляет собой гетерогенное состояние, обусловленное этиологическими различиями его возникновения. Так, появление постинсультных КР может быть связано: с локализацией очага поражения в стратегически значимой для познавательных процессов зоне, наличием множественных органических поражений головного мозга (при повторных инсультах и поражении белого вещества по типу лейкоареоза) или сочетанной нейродегенеративной патологией [10].

Не менее существенный вклад в формирование гетерогенной природы постинсультной когнитивной дисфункции вносит многофакторность. По мнению ряда авторов, на развитие КД после инсульта влияют социально-демографические факторы, индивидуальные особенности больного, состояние его когнитивной сферы, сопутствующее

аффективные расстройства, сердечно-сосудистые заболевания и характеристики самого цереброваскулярного эпизода [13].

Основные факторы риска (ФР) развития постинсультных КН принято делить на две большие группы: связанные с инсультом и не связанные с ним. В свою очередь, ФР, не связанные с инсультом, подразделяются на немодифицируемые и модифицируемые.

ФР, не связанные с инсультом

Возраст. В современных литературных источниках наиболее достоверным ФР развития ПИКД представлен пожилой возраст [14–16].

Известно, что в постинсультном 3-месячном периоде у больных старше 60 лет в 9 раз повышается риск развития тяжелого КР [14]. Согласно исследованиям P.Gorelick и соавт., распространенность постинсультных КН после 65 лет возрастает экспоненциально по мере увеличения возраста пациента [15].

Это подтверждают данные систематического обзора и метаанализа, полученные S.Pendlebury и P.Rothwell. У пациентов, перенесших инсульт в возрасте 60–69 лет, деменция наблюдалась в 15% случаев, в возрасте 70–79 лет – в 26% случаев, а у лиц старше 80 лет – в 36% случаев [16].

Более высокие показатели распространенности когнитивного снижения после инсульта у пожилых пациентов являются закономерными. С увеличением возраста в головном мозге происходят разные инволютивные процессы: снижение числа нейронов на 0,1–0,2% с каждым годом после 50 лет и количества синапсов, утрата глиальных элементов. Это приводит к уменьшению объема мозга, снижению его перфузии, уровня метаболизма и постепенному истощению церебрального резерва [17].

Под термином «церебральный резерв» понимают способность устанавливать новые нейрональные взаимосвязи и интегрироваться в новые функциональные системы [18]. На фоне повреждения церебральных структур возрастные изменения могут значительно снижать компенсаторные возможности головного мозга и, как следствие, способствовать более частому появлению КД после инсульта [12].

Пол. В международных исследованиях данный ФР носит спорный характер. Некоторые исследователи придерживаются точки зрения, что постинсультные КН чаще встречаются у мужчин, чем у женщин [19]. В работах других авторов можно встретить противоположные данные [20]. Однако большинство исследователей склоняются к тому, что существенных различий в гендерном распределении пациентов после инсульта нет.

Низкий уровень образования. Пациенты с низким уровнем образования подвержены наибольшему риску развития ПИКД, чем лица, обладающие высоким когнитивным резервом.

В основе формирования когнитивного резерва лежат поддержание эффективной интеллектуальной деятельности в течение всей жизни, активное социальное поведение, связанное с трудовой деятельностью и проведением свободного времени, а также занимаемое положение в обществе [21]. Вероятно, именно благодаря этому у людей с высоким уровнем образования реже возникают постинсультные КР. Большинство проведенных на сегодняшний день исследований подтверждает этот факт [22, 23].

Индивидуальные особенности больного. К данной группе ФР можно отнести образ жизни пациента и наследственную предрасположенность. Вредные привычки больного, такие как курение и ежедневное употребление алкоголя, могут способствовать развитию нарушений в когнитивной сфере. Это описано в работах многих зарубежных авторов [20, 24].

Несколько азиатских исследований установило, что отсутствие хобби, длительный сон, нерегулярные медицин-

ские осмотры, а также особенности питания (уменьшение употребления овощей, фруктов, молока и чая) могут являться потенциальными предикторами развития ПИКД [24, 25].

У многих пациентов, перенесших ОНМК, значительно страдают двигательные функции. Это приводит к тому, что такие больные часто становятся лежачими или передвигаются с помощью дополнительных вспомогательных средств (кресла-каталки, ходунков, трости). Такой малоподвижный образ жизни оказывает неблагоприятное воздействие на когнитивную сферу. Напротив, пациенты, ежедневно занимающиеся физической деятельностью и активно включающиеся в процесс реабилитации, могут улучшить познавательные возможности. Поэтому не стоит забывать, что достаточная физическая активность и способность пациента к самообслуживанию являются прогностически благоприятными признаками в отношении исхода инсульта [26].

Отягощенный наследственный анамнез также является ФР развития ПИКД, особенно у больных со смешанным сосудисто-дегенеративным поражением головного мозга.

Существенную роль в формировании генетической предрасположенности играет наличие гена ApoE-ε4 allele (аллель ε4 гена аполипопротеина E), который выявляется не только у больных после инсульта, но и у 40–60% пациентов с болезнью Альцгеймера [27].

Гипотеза о том, что ген ApoE-ε4 allele является независимым предиктором развития ПИКД, была подтверждена в работе J.Wagle и соавт. По полученным данным, у носителей этого гена было выявлено снижение когнитивных функций через 2–3 нед после перенесенного инсульта, а также через 13 мес. При этом когнитивная дисфункция отмечалась и в последующем времени, особенно часто проявляясь расстройствами памяти. В отличие от носителей гена ApoE-ε4 allele, у больных без него наблюдалось улучшение познавательных функций [28].

Сопутствующие аффективные расстройства. Постинсультная депрессия – это один из факторов, усугубляющих КР. Распространенность ее составляет около 40%, при этом в восстановительном периоде инсульта она может достигать 70% и более [29].

Стоит отметить, что депрессия после инсульта может не только ухудшать уже имеющийся КД, но и быть его причиной. Это связано с тем, что в некоторых случаях тяжелой форма депрессии напоминает деменцию по клиническим проявлениям со стороны когнитивных функций (снижение памяти, замедленность мыслительных процессов и т.д.). В основе этого лежит такое явление, как псевдодеменция [30].

Сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания. Повышенное артериальное давление – это бремя современного общества. Распространенность артериальной гипертензии (АГ) у постинсультных больных достаточно велика, по данным разных литературных источников, она составляет 78,2–89,2% [31]. Поэтому среди всех сердечно-сосудистых заболеваний АГ как ФР развития КД после инсульта занимает лидирующие позиции. Взаимосвязи этих двух патологических состояний в последние годы уделяется все больше внимания.

Например, в исследовании, проведенном В.В.Шпрах и соавт., были получены данные о том, что длительность АГ играет ключевую роль в формировании постинсультной когнитивной дисфункции и особенно такой тяжелой формы КН, как деменция. Так, длительность АГ у пациентов с постинсультной деменцией была значительно выше, чем у больных, не имевших когнитивного дефекта [32].

Также существует ряд зарубежных исследований, которые имеют схожие данные о том, что наличие повышенного артериального давления в среднем возрасте приводит к развитию КН у лиц старших возрастных групп [20].

В некоторых работах было показано, что формирование когнитивного снижения зависит от уровня артериального давления. Так, не только повышенное систолическое давление, но и значительное снижение диастолического артериального давления может приводить к развитию деменции или болезни Альцгеймера [33].

Предшествующий КД. Одним из основных предикторов развития постинсультного снижения познавательных функций является предшествующее состояние когнитивной сферы больного.

В исследованиях, проведенных в России и за рубежом, при использовании опросника IQCODE было установлено, что у 40–50% пациентов КН имели место еще до развития инсульта, причем у 26% пациентов была выявлена доинсультная деменция [9, 34].

Прединсультные КР могут иметь разную природу: дисметаболическую, сосудистую, нейродегенеративную или смешанную, что в дальнейшем оказывает существенное влияние на особенности когнитивного статуса у больного, перенесшего ОНМК.

К дисметаболическим КР чаще всего приводят такие заболевания, как гипергомоцистеинемия или сахарный диабет (СД).

Ряд исследователей выделяют повышение уровня гомоцистеина как одного из предикторов снижения когнитивных функций в постинсультном периоде. Так, около 1/2 пациентов с выявленной постинсультной деменцией имели в анамнезе гипергомоцистеинемия, в отличие от пациентов без деменции [20].

Многие крупномасштабные исследования доказали, что больные СД имеют повышенный риск развития когнитивной дисфункции. У пациентов 60 лет и старше в 18–20% случаев имеется СД типа 2, а КН в данной возрастной группе выявляются у 25% больных [35].

По результатам исследования G.Meneilly и соавт., в котором наблюдали 1892 пациентов с СД в течение 30 лет, у больных СД достоверно чаще обнаруживали дементные нарушения, чем у лиц без нарушения углеводного обмена [36].

Следует отметить, что к КН могут приводить не только хроническая гипергликемия, но и чередование высоких и низких уровней глюкозы, тяжелая гипогликемия [37].

Характерно, что ПИКД, развивающийся на фоне СД, чаще всего обусловлен не только нарушением углеводного обмена, но и параллельно протекающей хронической ишемией головного мозга и/или нейродегенеративными процессами. Поэтому столь широкое распространение в медицинских кругах получило понятие «смешанная деменция». Под этим термином понимают сочетание 2 или нескольких одновременно развивающихся патологических состояний, приводящих к нарушению высших корковых функций. Наиболее часто сочетаются процессы сосудистых и нейродегенеративных изменений в головном мозге. Наблюдение за постинсультными больными показало, что через 4 года после перенесенного церебрального эпизода деменция отмечалась в 21,5% случаев, причем в 37% из них имелась типичная клиническая картина болезни Альцгеймера [38]. «Чистые» сосудистые или нейродегенеративные расстройства встречаются достаточно редко.

В основе такого явления, как смешанная деменция, лежит общность ФР сосудистых заболеваний головного мозга и болезни Альцгеймера. При нейродегенеративной патологии происходит отложение β-амилоида как в самом головном мозге, так и в церебральных сосудах, что вызывает амилоидную микроангиопатию. По этой причине наличие в анамнезе болезни Альцгеймера может способствовать возникновению или усугублению цереброваскулярного поражения [39].

В свою очередь, ОНМК способно в 2 раза ускорять развитие нейродегенеративной патологии [40]. Вероятно, это

связано с тем, что запущенный ишемический каскад вызывает значительную церебральную гипоперфузию, оксидативный стресс и гибель многих клеточных элементов. Это делает головной мозг более уязвимым для нейродегенеративного поражения [21].

Также стоит упомянуть о том, что наличие диффузных изменений белого вещества головного мозга, церебральной атрофии и локальной атрофии гиппокампа – это характерный нейровизуализационный предиктор развития постинсультной сосудисто-дегенеративной деменции [41].

ФР, связанные с инсультом

Повторный инсульт. К одним из основных достоверных ФР развития ПИКД относят повторный характер инсульта. Так, по данным D.Desmond и соавт., наличие ОНМК в анамнезе повышает риск развития деменции у пожилых больных вдвое [42].

Локализация очага поражения. Определенная локализация очага поражения как предиктор снижения познавательных функций также обладает существенной доказательной базой. Поражение доминантного полушария чаще приводит к выраженному клиническому дефекту. Например, по данным А.Н.Боголеповой, нарушение кровообращения в левой каротидной системе сопровождалось когнитивным снижением в 46% случаев, нарушение кровообращения в системе правой сонной артерии – 15%, в вертебробазилярной системе – 8% [43].

Расположение очагов ишемии в стратегически значимых зонах: префронтальной коре, медиальных отделах височных долей, таламусе, структурах лимбической системы, базальных ганглиях (особенно хвостом ядра) и угловой извилины также может вызывать выраженные КН [9, 41].

Объем очага поражения. Не менее важным ФР развития постинсультных КР является объем повреждения головного мозга. Появление обширных инфарктов или массивных кровоизлияний, достигающих определенной величины, приводит к ухудшению компенсаторных способностей головного мозга и, как следствие, к снижению познавательных функций [44].

Тяжесть перенесенного инсульта. Выраженные тяжелые неврологические нарушения являются прогностически неблагоприятным признаком в отношении формирования ПИКД. Так, по данным М.А.Чердак и соавт., тяжесть КР коррелирует с наличием псевдобульбарных расстройств, гипокинезией и апраксией ходьбы [6].

Характер перенесенного инсульта. Большинство исследователей не отметили зависимости риска постинсультных КН от характера инсульта (ишемический, геморрагический), но в некоторых работах вероятность развития деменции была выше после мозгового кровоизлияния [12].

По данным других исследований, КД преобладал при ишемических поражениях головного мозга [45]. При этом нарушения высших психических функций чаще встречались при кардиоэмболических и множественных лакунарных инсультах [12].

Заключение

Таким образом, высокая медико-социальная значимость КР после инсульта прежде всего заключается в снижении качества жизни пациента и его родственников, усугублении неврологических симптомов и повышении смертности больных. Поэтому для улучшения функционального исхода после инсульта необходимо оценивать у всех пациентов наличие или отсутствие ФР ПИКД, так как своевременное выявление и адекватная коррекция модифицируемых ФР могут привести к полному или частичному восстановлению КД или снизить темпы его прогрессирования, тем самым существенно увеличивая реабилитационный потенциал больного.

Литература/References

1. Прокаева Т.А., Жигаев Г.Ф., Прокаев Е.М. и др. Медико-экономическая оценка оказания стационарной помощи при мозговом инсульте (обзор литературы). Бюл. Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. 2015; 2: 122–5. / Prokaeva T.A., Zhigayev G.F., Prokaev E.M. i dr. Mediko-ekonomicheskaya otsenka okazaniya stacionarnoy pomoshchi pri mozgovom insul'te (obzor literatury). Byul. Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra SO RAMN. 2015; 2: 122–5. [in Russian]
2. Ярош А.С., Пирогова Л.А., Филина Н.А. Современное состояние проблемы острых нарушений мозгового кровообращения. Журн. Гродненского ГМУ. 2014; 3: 17–20. / Yarosh A.S., Pirogova L.A., Filina N.A. Sovremennoe sostoyanie problemy ostrykh narusheniya mozgovogo krovoobrashcheniya. Zhurn. Grodnenskogo GMU. 2014; 3: 17–20. [in Russian]
3. Захаров В.В. Когнитивные нарушения после инсульта: медико-социальная значимость и подходы к терапии. Нервные болезни. 2015; 2: 2–8. / Zakharov V.V. Kognitivnye narusheniya posle insul'ta: mediko-sotsial'naya znachimost' i podkhody k terapii. Nervnye bolezni. 2015; 2: 2–8. [in Russian]
4. Дамулин И.В. Дифференциальная диагностика и терапия деменций. Consilium Medicum. 2003; 5 (12): 721–6. / Damulin I.V. Differentsial'naya diagnostika i terapiya dementii. Consilium Medicum. 2003; 5 (12): 721–6. [in Russian]
5. Шахпаронова Н.В., Кадыков А.С., Кашина Е.М. Постинсультные когнитивные нарушения и их терапия цераксоном. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2011; 3: 56–60. / Shakhparonova N.V., Kadykov A.S., Kashina E.M. Postinsul'tnyye kognitivnye narusheniia i ikh terapiia tseraksonom. Nevrologiia, neiropsikhiatriia, psikhosomatika. 2011; 3: 56–60. [in Russian]
6. Чердак М.А., Яхно Н.Н. Нейродегенеративные и сосудистые факторы развития постинсультных когнитивных расстройств. Неврол. журн. 2012; 5 (17): 10–5. / Cherdak M.A., Iakho N.N. Neurodegenerativnye i sosudistyie faktory razvitiia postinsul'tnykh kognitivnykh rasstroistv. Nevrol. zhurn. 2012; 5 (17): 10–5. [in Russian]
7. Захаров В.В., Вахнина Н.В. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях. Неврология и психиатрия. 2014; 1: 36–43. / Zakharov V.V., Vakhnina N.V. Kognitivnye narusheniia pri tserebrovaskuliarnykh zabolevaniakh. Nevrologiia i psikiatriia. 2014; 1: 36–43. [in Russian]
8. Левин О.С., Усольцева Н.И., Юнищенко Н.А. Постинсультные когнитивные нарушения: механизмы развития и подходы к лечению. Трудный пациент. 2007; 5 (8): 29–36. / Levin O.S., Usol'tseva N.I., Iunishchenko N.A. Postinsul'tnyye kognitivnye narusheniia: mekhanizmy razvitiia i podkhody k lecheniiu. Trudnyi patsient. 2007; 5 (8): 29–36. [in Russian]
9. Вахнина Н.В., Никитина Л.Ю., Парфенов В.А. Постинсультные когнитивные нарушения. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. Инсульт (Прил.). 2008; 22: 16–21. / Vakhnina N.V., Nikitina L.Yu., Parfenov V.A. Postinsul'tnyye kognitivnye narusheniia. Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova. Insul't (Pril.). 2008; 22: 16–21. [in Russian]
10. Парфенов В.А., Чердак М.А., Вахнина Н.В. и др. Когнитивные расстройства у пациентов, перенесших ишемический инсульт. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012; 4 (2): 17–22. / Parfenov V.A., Cherdak M.A., Vakhnina N.V. i dr. Kognitivnye rasstroistva u patsientov, perenesshikh ishemicheskii insul't. Nevrologiia, neiropsikhiatriia, psikhosomatika. 2012; 4 (2): 17–22. [in Russian]
11. Leśniak M, Bak T, Czepiel W et al. Frequency and prognostic value of cognitive disorders in stroke patients. Dement Geriatr Cognitive Disord 2008; 4 (26): 356–63.
12. Курушина О.В., Барулин А.Е. Жизнь после инсульта: как быть и что делать? Рус. мед. журн. 2013; 16 (21): 826–30. / Kurushina O.V., Barulin A.E. Zhizn' posle insul'ta: kak byt' i chto delat'? Rus. med. zhurn. 2013; 16 (21): 826–30. [in Russian]
13. Дамулин И.В. Когнитивные расстройства сосудистого генеза: патогенетические, клинические и терапевтические аспекты. Нервные болезни. 2012; 4: 14–20. / Damulin I.V. Kognitivnye rasstroistva sosudistogo geneza: patogeneticheskie, klinicheskie i terapevticheskie aspekty. Nervnye bolezni. 2012; 4: 14–20. [in Russian]
14. Pasquier F, Leys D. Why are stroke patients prone to develop dementia? J Neurol 1997; 244 (3): 135–42.
15. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2011; 42: 2672–713.
16. Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence and factors associated with prestroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol 2009; 8 (11): 1006–18.
17. Левин О.С. Диагностика и лечение умеренных когнитивных нарушений в пожилом возрасте. Журн. неврологии и психиатрии. 2006; 8: 42–9. / Levin O.S. Diagnostika i lechenie umerennykh kognitivnykh narusheniya v pozhilom vozraste. Zhurn. nevrologii i psikiatrii. 2006; 8: 42–9. [in Russian]
18. Яхно Н.Н., Левин О.С., Дамулин И.В. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2: когнитивные нарушения.

- Неврол. журн. 2001; 3 (6): 10–9. / Iakhno N.N., Levin O.S., Damulin I.V. Sopotavlenie klinicheskikh i MRT-dannykh pri distirkuliatornoj entsefalopatii. Soobshchenie 2: kognitivnye narusheniia. Nevrol. zhurn. 2001; 3 (6): 10–9. [in Russian]
19. Gorelick PB. Status of risk factors for dementia associated with stroke. *Stroke* 1997; 28: 459–63.
 20. Khedr EM, Hamed SA, El-Shereef HK et al. Cognitive impairment after cerebrovascular stroke: Relationship to vascular risk factors. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2009; 2 (5): 103–16.
 21. Дайникова Е.И., Пизова Н.В. Когнитивный резерв и когнитивные нарушения: лекарственные и нелекарственные методы коррекции. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014; 2S: 62–8. / Dainikova E.I., Pizova N.V. Kognitivnyi rezerv i kognitivnye narusheniia: lekarstvennye i nelekarstvennye metody korrektsii. *Nevrologiia, neiropsikhiatriia, psikhosomatika*. 2014; 2S: 62–8. [in Russian]
 22. McDowell I, Xi G, Lindsay J, Tierney M. Mapping the connections between education and dementia. *J Clin Exp Neuropsychol* 2007; 29: 127–41.
 23. Ngandu T, von Strauss E, Helkala EL et al. Education and dementia: what lies behind the association? *Neurology* 2007; 69: 1442–50.
 24. Zhou DH, Wang JY, Li J et al. Frequency and risk factors of vascular cognitive impairment three months after ischemic stroke in china: the Chongqing stroke study. *Neuroepidemiol* 2005; 1–2 (24): 87.
 25. Zhang Y, Zhang Z, Yang B et al. Incidence and risk factors of cognitive impairment 3 months after first-ever stroke: a cross-sectional study of 5 geographic areas of China. *J Huazhong University Sci Technol* 2012; 6 (32): 906–11.
 26. Ihara M, Okamoto Y, Hase Y, Takahashi R. Association of physical activity with the visuospatial/executive functions of the montreal cognitive assessment in patients with vascular cognitive impairment. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013; 7 (22): 146–51.
 27. Васенина Е.Е. Ингибиторы холинэстеразы в лечении смешанной деменции. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2013; 7 (113): 98–103. / Vasenina E.E. Inhibitory kholinesterazy v lechenii smeshannoi dementsii. *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2013; 7 (113): 98–103. [in Russian]
 28. Wagle J, Farner L, Flekkøy K et al. Cognitive impairment and the role of the ApoEε4 allele after stroke – a 13 months follow-up study. *Int J Geriatric Psychiatry* 2010; 25: 833–42.
 29. Гусев Е.И., Боголепова А.Н. Депрессивные расстройства у больных с цереброваскулярной патологией. М.: МЕДпресс-информ, 2014. / Gusev E.I., Bogolepova A.N. *Depressivnye rasstroistva u bol'nykh s tserebrovaskuliarnoi patologiei*. М.: MEDpress-inform, 2014. [in Russian]
 30. Дамулин И.В. Особенности депрессии при неврологических заболеваниях. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2005; 10: 55–6. / Damulin I.V. Osobennosti depressii pri neurologicheskikh zabolevaniakh. *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2005; 10: 55–6. [in Russian]
 31. Гераскина Л.А. Артериальная гипертензия и инсульт: кардионеврологические аспекты вторичной профилактики. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014; Спецвып. 2: 56–61. / Geraskina L.A. Arterial'naia gipertenziia i insul't: kardionevrologicheskie aspekty vtorichnoi profilaktiki. *Nevrologiia, neiropsikhiatriia, psikhosomatika*. 2014; Spetsvyp. 2: 56–61. [in Russian]
 32. Шпрах В.В., Суворова И.А. Роль факторов риска в развитии постинсультной деменции. *Сиб. мед. журн.* 2009; 7 (90): 23–7. / Shprakh V.V., Suvorova I.A. Rol' faktorov riska v razvitii postinsul'tnoi dementsii. *Sib. med. zhurn.* 2009; 7 (90): 23–7. [in Russian]
 33. Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol* 2005; 8 (4): 487–99.
 34. Serrano S, Domingo J, Rodriguez-Garcia E et al. Frequency of cognitive impairment without dementia in patients with stroke: a two-year follow-up study. *Stroke* 2007; 38: 105–10.
 35. Beeri MS, Goldbourt U, Silverman JM et al. Diabetes mellitus in midlife and the risk of dementia three decades later. *Neurology* 2004; 10 (63): 1902–7.
 36. Menelly GS, Cheung E, Tessier D et al. The effect of improved glycemic control on cognitive functions in the elderly patient with diabetes. *J Gerontol* 1993; 4 (48): 117–21.
 37. Мохорт Е.Г., Холодова Е.А., Мохорт Т.В. Когнитивные нарушения при сахарном диабете 2-го типа. *Здравоохранение*. 2014; 7: 23–9. / Mokhort E.G., Kholodova E.A., Mokhort T.V. Kognitivnye narusheniia pri sakharom diabete 2-go tipa. *Zdravookhranenie*. 2014; 7: 23–9. [in Russian]
 38. Altieri M, Di Piero V, Pasquini M. Delayed poststroke dementia: a 4-year follow up study. *Neurology* 2004; 62: 2193–7.
 39. Мхитарян Э.А., Преображенская И.С. Болезнь Альцгеймера и цереброваскулярные расстройства. *Неврол. журн. (Прил.)*. 2006; 1: 4–12. / Mkhitarian E.A., Preobrazhenskaja I.S. Bolezni' Al'tsgeimera i tserebrovaskuliarnye rasstroistva. *Nevrol. zhurn. (Pril.)*. 2006; 1: 4–12. [in Russian]
 40. Heyman A, Fillenbaum GG, WelshBohmer KA. Cerebral infarcts in patients with autopsy-proven Alzheimer's disease: CERAD, part XVIII. Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. *Neurology* 1998; 51: 159–62.
 41. Климов Л.В., Парфенов В.А. Когнитивные нарушения в остром периоде ишемического инсульта. *Неврол. журн. (Прил. 1)*: 53–7. / Klimov L.V., Parfenov V.A. Kognitivnye narusheniia v ostrom periode ishemicheskogo insul'ta. *Nevrol. zhurn. (Pril. 1)*: 53–7. [in Russian]
 42. Desmond DW, Morony JT, Raik MC et al. Frequency and clinical determinants of dementia after ischemic stroke. *Neurology* 2000; 54: 1124–31.
 43. Боголепова А.Н. Постинсультные когнитивные нарушения и возможности их коррекции. *Мед. совет*. 2015; 5: 24–7. / Bogolepova A.N. Postinsul'tnye kognitivnye narusheniia i vozmozhnosti ikh korrektsii. *Med. sovet*. 2015; 5: 24–7. [in Russian]
 44. Roman GC. Facts, myths, and controversies in vascular dementia. *J Neurol Sci* 2004; 226: 49–52.
 45. Есикова Е.В. Сравнительный анализ постинсультных когнитивных нарушений в зависимости от типа инсульта. *Нейрохирургия и неврология Казахстана*. 2014; 2 (35): 10–2. / Esikova E.V. Sravnitel'nyi analiz postinsul'tnykh kognitivnykh narushenii v zavisimosti ot tipa insul'ta. *Neirokhirurgii i neurologiia Kazakhstana*. 2014; 2 (35): 10–2. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Коваленко Екатерина Андреевна – аспирант каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: ekaterinakov90@mail.ru.

Боголепова Анна Николаевна – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: annabogolepova@yandex.ru

Оценка циркадности для прогноза исхода вегетативного состояния

А.А.Белкин^{1,2}, Е.В.Алексеева¹, А.М.Алашеев², Н.С.Давыдова², И.Н.Лейдерман^{1,2}, П.Н.Ников¹, Е.А.Пинчук¹, Т.Ю.Сафонова¹, М.П.Семяникова¹, Е.Г.Федоров¹, В.А.Белкин¹

¹АНО «Клинический институт мозга». 623700, Россия, Свердловская обл., Березовский, ул. Шилловская, д. 28/6;

²ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

✉belkin@neuro-ural.ru

Кома, в истинном понимании, – снаподобное состояние, продолжается не более 3 нед, после чего переходит в стадию вегетативного состояния как этап восстановления сознания, кроме тех пациентов, кто умер или сразу восстановил сознательное бодрствование. Число зарегистрированных случаев вегетативного состояния достигает 100 на 1 млн населения (S.Ashwal и соавт., 1996). Эта категория пациентов остается terra incognita даже для междисциплинарного анализа неврологов и реаниматологов. Между тем эмоциональные и финансовые затраты на курацию этой категории пациентов самые значительные. В поисках прогностических критериев исхода вегетативного состояния авторы обратились к анализу одной из самых ранних в филогенезе вегетативных функций – сну. Основываясь на гипотезе «без восстановления сна не может быть восстановления когнитивного статуса», на базе реабилитационной клиники Клинического института мозга в период с 2008 по 2014 г. проведено полисомнографическое исследование 64 пациентам в вегетативном состоянии, а у 10 пациентов оценена динамика концентрации мелатонина в крови в период лечения. Полученные предварительные результаты указывают на непосредственную связь между указанными модальностями циркадного статуса и исходом вегетативного состояния.

Ключевые слова: вегетативное состояние, полисомнография, электроэнцефалографический мониторинг, мелатонин.

Для цитирования: Белкин А.А., Алексеева Е.В., Алашеев А.М. и др. Оценка циркадности для прогноза исхода вегетативного состояния. Consilium Medicum. 2017; 19 (2): 19–23.

Short survey

Evaluation of circadence to predict the outcome of a vegetative state

A.A.Belkin^{1,2}, E.V.Alekseeva¹, A.M.Alasheev², N.S.Davydova², I.N.Leyderman^{1,2}, P.N.Nikov¹, E.A.Pinichuk¹, T.Yu.Safonova¹, M.P.Semyannikova¹, E.G.Fedorov¹, V.A.Belkin¹

¹Clinical Institute of the Brain. 623700, Russian Federation, Sverdlovsk region, Berezhovskiy, ul. Shilovskaya, d. 28/6;

²Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 620028, Russian Federation, Yekaterinburg, ul. Repina, d. 3

✉belkin@neuro-ural.ru

Abstract

Coma in a true sense of dreamlike state lasts no more than 3 weeks, after which it enters the vegetative stage of recovery of consciousness, except in those patients who died or regained conscious wakefulness. The number of registered cases of vegetative state reaches 100 per 1 million population (S.Ashwal et al., 1996). This category of patients remains terra incognita even for an interdisciplinary analysis of neurologists and emergency physicians. Meanwhile, the emotional and financial costs of care for this category of patients is the most significant. In search of prognostic criteria for selection of a vegetative state the authors applied to the analysis of one of the earliest in the phylogeny of the autonomic functions – sleep. Based on the hypothesis: no sleep recovery – there can be recovery of cognitive status, on the basis of the rehabilitation clinic of the Clinical Brain Institute in the period from 2008 to 2014 conducted polysomnographic study of 64 patients in a vegetative state, and 10 patients evaluated the dynamics of the concentration of melatonin in the blood during treatment. Preliminary results indicate a direct relationship between these modalities circadian status and outcome of a vegetative state.

Key words: vegetativestate, polysomnography, electroencephalography monitoring, melatonin.

For citation: Belkin A.A., Alekseeva E.V., Alashev A.M. et al. Evaluation of circadence to predict the outcome of a vegetative state. Consilium Medicum. 2017; 19 (2): 19–23.

Окончанием коматозного состояния принято считать появление бодрствования у пациента. Бодрствование как готовность больного взаимодействовать с окружающим миром проявляется спонтанным открыванием глаз [1]. В норме бодрствование наполнено познанием себя и окружающего мира, что определяется как сознание [2]. В раннем посткоматозном периоде бодрствование как более древняя функция мозга может восстановиться раньше, чем познание. Состояние, когда после комы пациент бодрствует без познания себя и мира вокруг, принято называть вегетативной стадией. У части таких пациентов познание восстанавливается со временем. Появляются осмысленные действия и эмоции, контакт с миром вокруг, речевая продукция [3]. Сегодня нет четких клинических дифференциальных признаков, позволяющих выделить больных в вегетативной стадии, у которых познание не восстановится в дальнейшем. Также нет определенных временных рамок, когда восстановление сознания уже невозможно. Но, согласно исследованию

Multi-Society Task Force [4], шанс выхода на сознание значительно снижается через 1,5 года вегетативной стадии после травматического или через 6 мес после нетравматического поражения мозга. Поиск метода прогнозирования восстановления сознания у бодрствующего посткоматозного больного является актуальной и нерешенной проблемой.

С 1998 г. на базе Клинического института мозга ведется работа по реабилитации больных в вегетативном состоянии разной этиологии. За это время накоплен опыт по диагностике и лечению более 200 пациентов. В качестве основных диагностических парадигм реабилитационного потенциала используются данные полисомнографии (ПСГ), функциональной магнитно-резонансной томографии, функционального навигационного магнитного картирования (NBS-Nexstim) и динамический контроль уровня мелатонина. В совокупности с другими модальностями нейрофизиологического и клинического тестирования эти методики продемонстрировали наиболее высокую инфор-

Признак	Исход		Статистика, <i>p</i>
	неблагоприятный (n=66)	благоприятный (n=48)	
Возраст*, лет	45,5 (29–59)	36 (18–47,5)	0,018
Пол	мужской	21 (58%)	0,260
	женский	15 (42%)	
Природа комы	Структурная травматическая	6 (17%)	0,394
	Структурная нетравматическая	14 (39%)	
	Гипоксическая**	12 (33%)	
	Токсическая или дисметаболическая	4 (11%)	

*Медиана, в скобках межквартильный интервал; **включая пострепарационную болезнь.

Признак		Исход				Статистика, <i>p</i>
		неблагоприятный (n=36)		благоприятный (n=28)		
		абс.	%	абс.	%	
Преобладающая фоновая активность	Легкие нарушения	2	6	20	71	<0,001
	Крайне тяжелые нарушения	17	47	0	0	
	Выраженные нарушения	16	44	8	29	
	Умеренные нарушения	1	3	0	0	
Зональные различия	нет	24	67	5	18	<0,001 ОШ 9,2 (ДИ 2,8–30,2)
	есть	12	33	23	82	
Эпилептиформная активность	нет	31	86	27	96	0,331
	есть	5	14	1	4	

Примечание. ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

мативность в определении прогноза вегетативного состояния. В этой статье мы остановимся на данных, касающихся исследования циркадных ритмов: ПСГ и определении концентрации мелатонина.

Цель настоящей публикации в том, чтобы обозначить направление изучения циркадных ритмов у больных в вегетативном состоянии как варианта комплексного подхода к прогнозированию исхода данного состояния.

Структура сна у пациентов в вегетативном состоянии и ее прогностическое значение

Исследования сна у пациентов в вегетативном статусе проводятся с 1960-х годов, но выводы основаны на небольшом количестве наблюдений. На электроэнцефалограмме (ЭЭГ) больных в вегетативном статусе паттерны сна могут отсутствовать [5]. В тех случаях, когда стадии сна определяются, преобладает I–II стадия [6]. Пациенты чаще просыпаются, им требуется больше времени для засыпания после пробуждения [7]. Чередование фаз внутри цикла сна нарушено, атипично, может быть скачкообразным. REM-сон присутствует не всегда, и его появление непредсказуемо. Средняя продолжительность эпизодов REM-сна снижена. Реже встречаются феномены REM-сна: быстрые движения глаз, вздрагивание подбородка и нижних конечностей [8]. Сонные веретена отсутствуют более чем на 1/2 полисомнограмм, а их продолжительность и частота снижены [9].

Наличие фаз сна на биоэлектрической активности мозга у больных с разным уровнем сознания на 1 и 2-й неделе после тяжелой черепно-мозговой травмы является благоприятным прогностическим признаком [10]. Логично предположить, что формирование структуры сна у больного в вегетативном статусе имеет такое же прогностическое значение, но на данный момент только в одном исследовании [11] указано, что отсутствие циклов сон–бодрствование

при ПСГ или мониторинге ЭЭГ может указывать на неблагоприятный исход.

В подтверждение нашей гипотезы о том, что восстановление сознания после комы проходит через стадию формирования циркадного ритма сон–бодрствование и наличие любого паттерна сна в сравнении с его отсутствием имеет благоприятное прогностическое значение, мы провели собственное полисомнографическое исследование у больных в вегетативной стадии после комы разной этиологии.

В исследование были включены 64 больных после коматозного состояния разной этиологии (табл. 1), находившихся на лечении в отделениях реанимации Екатеринбург в период с 1998 по 2007 г. ПСГ выполнялась в первые 3 дня от начала формирования вегетативного состояния. В исследование не включались пациенты в сознании, т.е. без диссоциации бодрствования и познания, а также пациенты, неспособные проявить свое познание (синдром «запертого человека» или с ожидаемой тотальной афазией). Всем пациентам выполнена компьютерная или магнитно-резонансная томография для исключения корригируемых причин нарушения сознания. ПСГ выполнялась на аппаратах Pegasus или Jager прикроватно в условиях отделения реанимации в течение 24 ч сотрудниками лаборатории нейромониторинга Клинического института мозга или в условиях сомнологической лаборатории Grass Telefactor. Исход вегетативной стадии оценивался через 2 мес по шкале Glasgow Outcome Scale (GOS) [3]. Благоприятным исходом считалось появление минимального познания более 2 по GOS. Смерть или вегетативный статус (менее 3 по GOS) к окончанию срока наблюдения регистрировались как неблагоприятный исход.

Подробно методика проведения данных исследований ранее была нами описана [1, 2], что дает основание на ней не останавливаться, а представить основные результаты.

Признак		Исход				Статистика
		неблагоприятный (n=36)		благоприятный (n=28)		
		абс.	%	абс.	%	
Признаки сна	есть	11	31	27	96	$p < 0,001$ ОШ 61,4 (ДИ 7,4–80,3)
	нет	25	69	1	4	

	Значение мелатонина, пг/мл		Абсолютная разница значений	Прогноз по данным ПСГ	Фактический исход по шкале исходов Glasgow
	до	после			
Ж1	2,15	2,45	0,30	<3	2
Ж2	69,50	122,50	53,00	>2	4
Ж3	1,85	11,34	9,49	>2	3
М1	7,40	20,80	13,40	<3	2
М2	2,45	17,21	14,76	<3	2
М3	7,55	113,90	106,35	>2	1
М4	11,05	31,97	20,92	>2	2
М5	48,76	165,80	117,04	>2	4
М6	22,17	39,80	17,63	>2	3
М7	5,60	77,10	71,50	>2	3

Примечание. М и Ж – пол пациентов.

При сравнении полисомнограмм здоровых и больных в вегетативной стадии были выявлены следующие закономерности (табл. 2):

- Отсутствовали упорядоченные циркадные циклы сон–бодрствование, соответствующие циклу день–ночь. Стадии сна регистрировались в записи фрагментированно и хаотично.
- Отсутствовала организация сна, присущая здоровому человеку, где сон представлен циклами, сменяющими друг друга, каждый из которого состоит из повторяющихся разных стадий сна (стадии медленного сна – быстрый сон). Короткие эпизоды разных стадий сна наступали независимо друг от друга, без какой-либо закономерности.
- В целом было отмечено снижение эффективности сна у пациентов в вегетативной стадии (эффективность сна – процентное соотношение количества сна к количеству бодрствования).
- Отсутствовали стадии сна как таковые, сон был представлен отдельными признаками или паттернами сна, характерными для определенных стадий.
- В большинстве стадий отсутствовали признаки быстрого (REM) сна или представленность его была значительно сокращена («активный мозг в парализованном теле»).
- Сокращено время глубокого медленного сна.

При сравнении полисомнограмм пациентов с разными исходами установлено (табл. 1, 3):

- Пациенты с благоприятным прогнозом были моложе.
- В их фоновой биоэлектрической активности преобладали волны α -диапазона, присутствовали зональные различия и при ПСГ выявлялись паттерны сна.
- По данным логистической регрессии вероятность благоприятного исхода была связана только с наличием сна и с фоновой активностью ближе к α -диапазону.

В целом сохранение паттернов сна отмечено у 96% (27 из 28) пациентов с благоприятным исходом против 31% (11 из 36) пациентов с неблагоприятным исходом.

Результаты исследования укрепили нас в правоте высказанной гипотезы о том, что для восстановления сознания требуется восстановление функции филогенетически более древних структур, отвечающих за формирование цик-

лических изменений на ЭЭГ, характерных для периодов сна и бодрствования. Так было сформулировано одно из правил определения прогноза исхода вегетативного состояния: отсутствие фаз сна на протяжении 24-часовой ПСГ является предиктором отрицательного прогноза восстановления качественного уровня сознания. Наш опыт лечения больных продемонстрировал высокую чувствительность и специфичность данного правила.

Уровень мелатонина у больных в вегетативном состоянии

Последующие рассуждения были построены на физиологическом принципе: сон – внешнее проявление циркадности биологических ритмов, гормональным маркером которого является гормон шишковидной железы мелатонин, следовательно, его уровень может быть также маркером восстановления сознания.

Действительно, циркадные ритмы являются результатом эндогенно генерируемых сигналов супрахиазмального ядра гипоталамуса. Истинный цикл возможен, только если «мастер циркадных часов» и его нейронные и гуморальные пути функционируют должным образом. Мелатонин считается лучшим индикатором циркадной фазы состояния человека, потому что он действует в качестве эндогенного синхронизатора, способного стабилизировать и укрепить циркадные ритмы. Никогда прежде исследование мелатонина на проводилось у пациентов в хроническом ареактивном состоянии. Единственная публикация на эту тему [12] появилась в 2014 г. и описывала 6 клинических наблюдений. Откликаясь на нее, мы решили проанализировать собственные данные о 10 случаях (табл. 4) измерения уровня мелатонина на фоне лечения пациентов в вегетативном состоянии в сопоставлении с результатами полисомнографического исследования.

Определение мелатонина проводилось методом иммуноферментного анализа пробы крови, взятой в период с 4 до 5 утра. За нормальное принималось значение 70–100 пг/л. При анализе становится очевидным, что у большинства пациентов уровень гормона существенно ниже нормы. Только в 2 случаях (Ж2 и М5), которые завершились благопри-

ятно, отмечены исходно нормальные значения мелатонина. Достижение нормального диапазона в ходе лечения у больных М6 и М7 также привело к положительному исходу, но в случае М3 закончилось летально по экстрацеребральной причине (тромбозомболия легочной артерии). Пациенты Ж1, М1, М2, М4 с исходно крайне низким уровнем мелатонина, несмотря на положительный рост его концентрации, к исходу 2 мес остались в вегетативном состоянии. Пациентка Ж3 проделала положительную динамику, хотя значение гормона оставалось низким.

Любопытно сопоставление данных ПСГ с показателями концентрации мелатонина в плане реализации прогноза исхода. За исключением случая М3 сомнологический прогноз оправдался у всех пациентов.

Обсуждение

Хронобиологический подход к оценке прогноза пациентов в ходе эволюции вегетативного состояния демонстрирует определенные перспективы. Положенная в его основу концепция присутствия структурированного сна как необходимого условия для восстановления высших функций нервной системы подтвердилась и вошла в клиническую практику. Положительная корреляция между уровнем гормона мелатонина и качественным уровнем сознания подтверждает существование причинно-следственной связи между генерацией циркадных ритмов и их реализацией на уровне процесса смены сна и бодрствования. Но для установления подробностей этой связи необходима репрезентативная выборка, которая будет получена в ближайшее время. Это позволит ответить на важнейшие вопросы: какая из рассматриваемых модальностей мониторинга циркадности обладает большей специфичностью для прогноза, нужно ли их параллельное использование, какие лечебные практики влияют на положительную динамику восстановления нормального циркадного статуса? Обо всем этом нам предстоит в ближайшее время узнать, но уже сегодня рекомендуется обеспечивать пациенту условия поддержания физиологических биоритмов для профилактики синдрома «после интенсивной терапии» (ПИТ-синдром) [13] на всех этапах лечения. В недавно утвержденных клинических рекомендациях «Реабилитация в интенсивной терапии» этому посвящен специальный раздел. В частности, кроме гигиены сна всем пациентам, пребывающим в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии, рекомендовано назначение препаратов мелатонина для профилактики снижения его содержания в организме в связи с особенностями обстановки (постоянный свет, шум аппаратуры, ноч-

ное кормление и т.д.). Насколько это мера обеспечит сохранение циркадных ритмов и защитит от нарушений сознания, покажут будущие исследования.

Вывод

Установленная связь между качеством сна и восстановлением сознания у пациентов в вегетативном состоянии открывает перспективы новых лечебных стратегий, в том числе с применением препаратов мелатонина.

Литература/References

1. Белкин А.А., Алашеев А.М., Алексеева Е.В. Полисомнография. В кн.: Вегетативное состояние. М., 2014; с. 46–52. / Belkin A.A., Alasheev A.M., Alekseeva E.V. Polisomnografiya. V kn.: Vegetativnoe sostoyanie. M., 2014; s. 46–52. [in Russian]
2. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet* 1975; 1: 480–4. DOI: 10.1016/S0140-6736(75)92830-5
3. Алексеева Е.В., Алашеев А.М., Белкин А.А. и др. Прогностическая оценка сна у пациентов в вегетативном состоянии. *Анестезиология и реаниматология*. 2010; 4: 38–42. / Alekseeva E.V., Alasheev A.M., Belkin A.A. i dr. Prognosticheskaia otsenka sna u patsientov v vegetativnom sostoianii. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2010; 4: 38–42. [in Russian]
4. Medical aspects of the persistent vegetative state (1). The Multi-Society Task Force on PVS. *N Engl J Med* 1994; 330 (21): 330.
5. Landsness E, Bruno MA, Noirhomme Q et al. Electrophysiological correlates of behavioural changes in vigilance in vegetative state and minimally conscious state. *Brain* 2011; 134 (8): 2222–32. DOI:10.1093/brain/awr152
6. Isono M, Wakabayashi Y, Fujiki MM et al. Sleep cycle in patients in a state of permanent unconsciousness. *Brain Injury* 2002; 16 (8): 705–12.
7. Giubilei F, Formisano R, Fiorini M et al. Sleep abnormalities in traumatic apallic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58 (4): 484–6.
8. Cologan V, Schabus M, Ledoux D et al. Sleep in disorders of consciousness. *Sleep Med Rev* 2010; 14 (2): 97–105. DOI: 10.1016/j.smrv.2009.04.003
9. Cologan V, Drouot X, Parapatics S et al. Sleep in the unresponsive wakefulness syndrome and minimally conscious state. *J Neurotrauma* 2013; 30 (5): 339–46. DOI: 10.1089/neu.2012.2654
10. Evans BM, Bartlett JR. Prediction of outcome in severe head injury based on recognition of sleep related activity in the polygraphic electroencephalogram. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59 (1): 17–25.
11. Valente M, Placidi F, Oliveira AJ et al. Sleep organization pattern as a prognostic marker at the subacute stage of post-traumatic coma. *Clin Neurophysiol* 2002; 113 (11): 1798–805.
12. Guaraldi P, Sancisi E, La Morgia C et al. Nocturnal melatonin regulation in post-traumatic vegetative state: A possible role for melatonin supplementation? *Chronobiol Int* 2014; 1–5. DOI: 10.3109/07420528.2014.901972
13. Белкин А.А., Давыдова Н.С., Лейдерман И.Н. и др. Клинические рекомендации. Анестезиология и реаниматология. Под ред. И.Б.Заболотских, Е.М.Шифмана. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016; с. 833–58. / Belkin A.A., Davydova N.S., Leiderman I.N. i dr. Klinicheskie rekomendatsii. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. Pod red. I.B.Zabolotskikh, E.M.Shifmana. M.: GEOTAR-Media, 2016; s. 833–58. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Белкин Андрей Августович – д-р мед. наук, проф. ФГБОУ ВО УГМУ, дир. АНО КИМ

Алексеева Елена Виленовна – зав. сомнологической лаб. АНО КИМ

Алашеев Андрей Марисович – канд. мед. наук, ассистент каф. анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО УГМУ

Давыдова Надежда Степановна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО УГМУ

Лейдерман Илья Наумович – д-р мед. наук, проф. ФГБОУ ВО УГМУ, зав. отд. реанимации АНО КИМ

Ников Павел Николаевич – ст. лаб. сомнологической лаборатории АНО КИМ

Пинчук Елена Анатольевна – канд. мед. наук, врач-невролог АНО КИМ

Сафонова Татьяна Юрьевна – канд. мед. наук, врач-терапевт АНО КИМ

Семянникова Мария Павловна – врач-сомнолог АНО КИМ

Федоров Евгений Геннадьевич – ст. технолог нейрофизиологической лаб. АНО КИМ

Белкин Владимир Андреевич – врач-невролог АНО КИМ

Компьютерный скрининг-тест афазий

М.М.Щербакова✉, С.В.Котов

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

Методика может быть использована различными группами специалистов, работающих в сосудистых отделениях неврологических клиник, травматологии, центрах реабилитации постинсультных больных и других отделениях с целью дальнейшего планирования видов и форм реабилитации больных, нуждающихся в специфической форме лечения. Оценка связи специфики изменений высших психических функций, в том числе и речи с этиологией, а также правильная и своевременная диагностика данных заболеваний должна способствовать качественному повышению уровня реабилитации выбранной группы больных.

Ключевые слова: компьютерный скрининг-тест больных с афазией, способ диагностики афазии.

Для цитирования: Щербакова М.М., Котов С.В. Компьютерный скрининг-тест афазий. Consilium Medicum. 2017; 19 (2): 24–26.

Technical note

Computer aphasia screening test

М.М.Shcherbakova✉, S.V.Kotov

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

Abstract

The procedure may be used by group of different professionals, working in vascular units of neurological clinics, in trauma units, in post-stroke rehabilitation centers and other departments, for planning correct types and forms of rehabilitation of patients, who are required a particular treatment. Detection the relation between specificity of altered higher mental functions, including speech, and etiology, and also, correct and timely diagnosis of these diseases, should improve the quality of rehabilitation in selected group of patients.

Key words: computer screening test for examination of patient with aphasia; method to aphasia disorders.

For citation: Shcherbakova M.M., Kotov S.V. Computer aphasia screening test. Consilium Medicum. 2017; 19 (2): 24–26.

Большой интерес к диагностике афазий у больных с последствиями локального нарушения мозгового кровообращения связан не только с высокой частотой встречаемости специфических форм распада речевого мышления, но и наличием неспецифических психогенных расстройств по типу мутизма, которые требуют четкого различения в клинической картине. При интерпретации результатов исследования важно проводить обобщение данных, полученных в ходе основного неврологического осмотра и логопедического обследования больного в клинике.

Специалисту, приступающему к диагностике форм афазии, необходимо иметь представление о первичных дефектах, лежащих в основе каждой клинической формы. Речевое мышление как процесс осуществляется за счет сложнейшей совокупности нервных процессов при совместной деятельности различных участков головного мозга [1].

Поражение передней речевой зоны [2] приводит к изменению следующих речевых операций:

- 1) построения внутриречевой схемы;
- 2) грамматического структурирования;
- 3) построения моторной программы.

Нарушения пунктов 1 и 2 наблюдаются при динамической афазии, а нарушение пункта 3 – при эфферентно-моторной афазии. При поражении средних областей коры головного мозга, а именно нижнетеменных отделов левого полушария коры головного мозга, нарушается операция выбора артикулем. Страдает кинестетическая моторная программа. В данном случае наблюдается афферентно-моторная афазия.

Угнетение функционирования задней речевой зоны [2] приводит к нарушению следующих речевых операций:

- 1) выбора звуков по акустическим признакам;
- 2) выбора слов по форме;
- 3) выбора слов по категориальному значению;
- 4) предметной отнесенности слова.

Нарушения пунктов 1 и 2 наблюдаются при акустико-гностической афазии, пунктов 2 и 4 – при акустико-мнестической афазии, нарушение пункта 3 отмечается при семантической афазии. При грубых степенях тяжести, граничащих с тотальной степенью (грубой сенсомоторной афазии), у больных проявляется изменение всех перечисленных операций, но доминирующее значение всегда имеет какой-либо один компонент: моторный (нарушение экспрессивной речи) или сенсорный (нарушение импрессивной речи).

Отсутствие четкого единообразного алгоритма обследования больных с распадом речевого мышления, проявляющегося в форме афазии и неречевых высших психических функций у пациентов с различной этиологией, субъективность при определении как форм, так и степеней тяжести, во-первых, затрудняет процесс диагностики, а во-вторых – отрицательно сказывается на реабилитации выбранной группы больных. В результате наблюдается расхождение в определении диагнозов. Наиболее частыми ошибками в клинической картине являются как отнесение больных с когнитивными нарушениями, сопровождающимися изменениями в функционировании речевого мышления и не обусловленными локальным угнетением стратегических зон коры головного мозга, к больным с афазией, так и, наоборот, подмена диагноза афазии когнитивными нарушениями.

Важно учитывать, что при постановке диагноза «афазия» только совокупность симптомов доказывает наличие той или иной клинической формы. При этом одинаковые симптомы могут наблюдаться при разных формах афазии. Поэтому во избежание получения ошибочного результата обследования необходимо комбинировать отдельные показатели, которые должны быть взаимосвязаны и взаимобусловлены друг с другом. Условным эталоном могут выступать клинические данные, получаемые в результате объективного исследования больного, а именно магнитно-резонансной (МРТ) и компьютерной томографии (КТ),

так как в большинстве случаев механизм речевого нарушения взаимосвязан с очагом поражения коры головного мозга. Однако, проводя топическую диагностику пораженных полушарий головного мозга, необходимо учитывать следующие моменты:

- 1) достаточно крупные по объему очаги в веществе головного мозга могут не сопровождаться какой-либо очаговой симптоматикой;
- 2) локализация функций в коре головного мозга не носит столь детерминированного характера, как нижележащие отделы;
- 3) нейропластичность приводит как к сохранению функции, несмотря на ее поражение, так и возможности восстановления;
- 4) медленно развивающийся патологический процесс, приводящий к поражению большого объема вещества головного мозга, может сопровождаться значительно меньшей клинической симптоматикой, чем небольшой очаг, возникающий остро [3].

Содержательная организация результатов исследования будет способствовать, во-первых, ускорению проведения диагностической процедуры, а во-вторых, более точному пониманию механизма речевого нарушения. Поэтому целью данной исследовательской работы являлось создание экспресс-диагностики афазии, отвечающей всем нормативным требованиям и удобной для применения в клинике специалистам, работающим с большим потоком больных. Ключевая проблема – переход к принципиально новым подходам в ранней (доклинической) диагностике патологий, которые сопровождаются нарушением когнитивных функций.

Компьютерный скрининг-тест афазий разработан в неврологическом отделении ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского» (Щербакова М.М., Котов С.В. и др. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2015615928 от 27 мая 2015 г. Тип ЭВМ: IBM PC-совместимый ПК. Язык: Object Pascal в среде Delphi 2009. Оперативная система: Microsoft Windows XP. Объем программы: 2,5 МБ). При создании макета данного теста мы проводили последовательную компоновку и интегрирование материала по диагностике лиц с афазией вплоть до получения окончательной скрининг-диагностики. В процессе компоновки информации определялись структурные составляющие диагноза (предпосылки и проявления) путем сличения разных проявлений к конкретным симптомам или синдромам. Применялись качественный анализ дефекта, выделение первично пострадавших звеньев (факторов). В предлагаемом тесте задания сгруппированы в отдельные независимые модули в соответствии с типом клинической формы афазии. В результате обследования по набранной сумме баллов в каждом отдельном модуле подтверждается или отвергается конкретный речевой диагноз с указанием степени выраженности речевого нарушения. Задача – не только архивировать данные первичного обследования, но и проводить динамическое наблюдение каждого пациента в процессе реабилитации.

Предлагаемый компьютерный скрининг-тест больных с афазией должен привести к решению сразу нескольких существующих в настоящее время диагностических проблем:

- 1) оптимизации процесса установления речевого диагноза;
- 2) количественному и качественному анализу речевых нарушений;
- 3) уточнению степени выраженности речевых нарушений;
- 4) возможности получения объективных данных о результатах реабилитации больных с афазией при сравнении данных первоначального и повторного обследования.

Компьютерный способ обследования больных с распадом функционирования речевого мышления позволяет установить точный диагноз, так как исключает возможность субъективности оценивания. Продолжительность

диагностической процедуры составляет от 7 до 30 мин и не требует от больного большой психической нагрузки.

Факторы, на которые авторы опирались при создании компьютерного скрининг-теста:

1. Качественный анализ симптомата [4].
2. Обследование должно показать:
 - а) связь дефекта с нарушениями высших психических функций или элементарных функций;
 - б) является ли симптом первичным или вторичным (системным следствием первичного дефекта) [4].
3. При обследовании необходимо учитывать коммуникативные способности человека (диалог, номинативная функция, фразовая речь, понимание значения слов, понимание значения предложений) [2].
4. Дозированная умственная нагрузка (отвечает требованиям адекватной функциональной пробы) [5].
5. Эксперимент требует точной и объективной регистрации фактов [5].
6. Невмешательство экспериментатора в ход обследования [5].
7. Учет психологической сущности дефекта, который требует преодоления, так как механизм синдрома часто не совпадает с его внешним клиническим проявлением [6].
8. Характер изменений высших психических функций у больных с острым нарушением мозгового кровообращения – так как при локальном нарушении мозгового кровообращения страдают нижележащие операции, зависящие от угнетенного участка, а компенсация идет сверху [1].

Способ применения

Исследователь (врач-невролог, логопед) проводит обследование больного с речевыми нарушениями. Обследование состоит из нескольких этапов:

1. Регистрация с указанием клинического диагноза больного и результатов объективных исследований (КТ/МРТ).
2. Исключение грубой степени тяжести речевого расстройства, а также дифференцировка афазии и мутизма:
 - **Модуль 1.** Обследование грубой сенсомоторной афазии. Включает 4 задания. Задания: ситуативная беседа (3 балла); автоматизированная речь (2 балла); договаривание стойких речевых конструкций (3 балла); понимание простейших речевых инструкций (4 балла).
 - **Модуль 2.** Исключение мутизма. Включает 3 задания и 1 дополнительное. Задания: дописывание пропущенных слов в тексте (1 балл); показ предметных картинок по инструкции (1 балл); дописывание предложений (4 балла).
3. Определение формы афазии и степени ее выраженности:
 - **Модуль 3.** Акустико-гностическая афазия. Включает 6 заданий. Задания: показ сюжетных картинок (4 балла); показ предметных картинок (4 балла); раскладывание подписей к предметным картинкам (4 балла); фонематическое восприятие (6 баллов); составление слов из букв (4 балла).
 - **Модуль 4.** Акустико-мнестическая афазия. Включает 5 заданий. Задания: показ недорисованных предметных картинок (4 балла); объяснение функциональных назначений предметов (5 баллов); подбор аналогии (2 балла); слухоречевая память на серию слов (2 балла); слухоречевая память на текст (4 балла).
 - **Модуль 5.** Семантическая афазия. Включает 7 заданий. Задания: зрительное восприятие пропорций (1 балл); восприятие наложенных изображений (3 балла); схема тела (4 балла); определение времени на часах (2 балла); счетные операции (1 балл); понимание переносного смысла слова (4 балла); понимание логико-грамматических оборотов (2 балла).
 - **Модуль 6.** Динамическая афазия. Включает 5 заданий. Задания: динамический праксис (1 балл); подбор к словам-глаголам синонимов (4 балла), антонимов (4 балла).

Обобщение результатов обследования		
Форма речевого нарушения	Степень выраженности	Количество баллов
Мутизм	Подтвержден	4–6
	Исключен	0–2
Тотальная афазия	Нет	7–9
	Да	0–6
Грубая сенсомоторная афазия	Нет	10–12
	Да	7–9
Акустико-гностическая афазия	Отсутствует	20–22
	Легкая	16–19
	Средняя	13–15
	Грубая	0–12
Акустико-мнестическая афазия	Отсутствует	16–17
	Легкая	13–15
	Средняя	7–12
	Грубая	0–6
Семантическая афазия	Отсутствует	16–17
	Легкая	14–15
	Средняя	8–13
	Грубая	0–7
Динамическая афазия	Отсутствует	14–15
	Легкая	12–13
	Средняя	8–11
	Грубая	0–7
Эфферентно-моторная афазия	Отсутствует	6–7
	Легкая	5
	Средняя	4
	Грубая	0–3
Афферентно-моторная афазия	Отсутствует	14–15
	Легкая	12–13
	Грубая	8–11
	Легкая	0–7

ла); построение фразы/предложения (3 балла); решение логических задач (3 балла).

• **Модуль 7.** Эфферентно-моторная афазия. Включает 4 задания. Задания: воспроизведение дезавтоматизированных рядов (2 балла); графический рисунок (2 балла); составление слов из слогов (4 балла); составление слов из букв с известной первой буквой (4 балла).

• **Модуль 8.** Афферентно-моторная афазия. Включает 6 заданий. Задания: автоматизированное письмо (1 балл); дописывание первых слогов в слово (4 балла); дописывание последних слогов в слово (4 балла); составление слов из букв (3 балла); отгадывание кроссворда (5 баллов); дезавтоматизированное письмо (2 балла).

После проведения диагностической процедуры специалист получает обобщенный результат, который выражается в конкретном логопедическом диагнозе (см. таблицу).

Компьютерный скрининг-тест прошел апробацию в отделении неврологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского» в течение 3 лет (с 2014 по 2016 г.) и доказал свою эффективность: обследование проводилось 96 раз, совпадение диагноза наблюдалось в 98% случаев [7–9]. Значительным положительным моментом предлагаемой тест-ди-

агностики является то, что специалисту необязательно проходить все этапы с каждым пациентом. Если перед ним стоит задача только подтвердить наличие у больного какой-либо конкретной клинической формы афазии, то он может ее выбрать из списка и провести направленное обследование, которое займет не более 7 мин.

Заключение

В связи с развитием новых компьютерных технологий и получением новых данных об органических изменениях в коре головного мозга у больных с очаговым поражением стратегических зон, в том числе ответственных за речевое мышление, появилась возможность поставить и решить следующий ряд задач, на которые и направлен предлагаемый диагностический скрининг-тест:

1. Учесть специфику данных расширенного неврологического обследования при постановке логопедического диагноза.
2. Проанализировать и сопоставить сочетанные речевые нарушения.
3. Продумать универсальную форму обработки результатов обследования, исключив тем самым субъективность оценивания специалистом больных и упростив процедуру обследования.

Литература/References

1. Лурия А.Р. Поражения мозга и мозговая локализация высших психических функций. В кн.: Этапы пройденного пути. Научная автобиография. М.: Изд-во МГУ, 1982; с.130–8. / Lurii A.R. Porazheniia mozga i mozgovaia lokalizatsiia vysshikh psikhicheskikh funktsii. V kn.: Etapy proidennogo puti. Nauchnaia avtobiografiia. M.: Izd-vo MGU, 1982; s.130–8. [in Russian]
2. Ахутина Т.В. Порождение речи. Нейролингвистический анализ синтаксиса. М.: ЛКИ, 2008. / Akhutina T.V. Porozhdenie rechi. Neurolingvisticheskii analiz sintaksisa. M.: LKI, 2008. [in Russian]
3. Котов С.В. Основы клинической неврологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011; с. 563–4. / Kotov S.V. Osnovy klinicheskoi nevrologii. M.: GEOTAR-Media, 2011; s. 563–4. [in Russian]
4. Цветкова Л.С. Восстановление высших психических функций. М.: Академический проект, 2004. / Tsvetkova L.S. Vosstanovlenie vysshikh psikhicheskikh funktsii. M.: Akademicheskii projekt, 2004. [in Russian]
5. Рубинштейн С.Я. Экспериментальные методики в патопсихологии. М., 2007. / Rubinshtein S.Ya. Eksperimental'nye metodiki v patopsikologii. M., 2007. [in Russian]
6. Щербакова М.М., Котов С.В. Способ диагностики формы и степени тяжести афазии. Материалы VII Международного конгресса «Нейрореабилитация-2015». Вестн. восстанов. медицины. 2015; с. 471–2. / Shcherbakova M.M., Kotov S.V. Sposob diagnostiki formy i stepeni tiazhesti afazii. Materialy VII Mezhdunarodnogo kongressa "Neiroreabilitatsiia-2015". Vestn. vosstanov. meditsiny. 2015; s. 471–2. [in Russian]
7. Щербакова М.М. Методика скрининг-обследования больных с афазией. Молодой ученый. 2016; 2: 411–3. / Shcherbakova M.M. Metodika skrining-obsledovaniia bol'nykh s afaziei. Molodoi uchenyi. 2016; 2: 411–3. [in Russian]
8. Щербакова М.М., Котов С.В. Методика скрининг-диагностики больных с афазией. Consilium Medicum. 2015; 17 (2): 8–11. / Shcherbakova M.M., Kotov S.V. Screening method for examination of patient with aphasia. Consilium Medicum. 2015; 17 (2): 8–11. [in Russian]
9. Щербакова М.М. Методика скрининг-обследования больных с афазией. Справочник поликлинического врача. 2015; 2: 55–7. / Shcherbakova M.M. Metodika skrining-obsledovaniia bol'nykh s afaziei. Handbook for Practitioners Doctors. 2015; 2: 55–7. [in Russian]
10. Щербакова М.М. Методика скрининг-обследования грубой сенсомоторной афазии. Справочник поликлинического врача. 2015; 3: 31–2. / Shcherbakova M.M. Metodika skrining-obsledovaniia gruboi sensomotornoi afazii. Handbook for Practitioners Doctors. 2015; 3: 31–2. [in Russian]
11. Щербакова М.М. Методика скрининг-обследования пациентов с подозрением на мутизм. Справочник поликлинического врача. 2015; 4–5: 42–3. / Shcherbakova M.M. Metodika skrining-obsledovaniia patsientov s podozreniem na mutizm. Handbook for Practitioners Doctors. 2015; 4–5: 42–3. [in Russian]
12. Benton, Hamsher Multilingual Aphasia Examination, 1989.
13. Brott T, Adams HP. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), 1989.
14. Goodglass, Kaplan, Barresi. Boston Diagnostic Aphasia Examination (BDAA-3), 2000.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Котов Сергей Викторович – д-р мед. наук, проф. рук. отд-ния неврологии, зав. каф. неврологии ФУВ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского»

Разбор клинического случая пациента с нейрогенной дисфагией (подострая стадия)

Е.В.Гершун¹, Ю.Ю.Рудометова², В.В.Москалева³

¹ГАОУ ВО «Московский городской педагогический университет». 119261, Россия, Москва, ул. Панферова, д. 8, корп. 2;

²ФГБОУ ВО «Московский педагогический государственный университет». 119991, Россия, Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1, стр. 1;

³ГБУЗ «Центр патологии речи и нейрореабилитации» Департамента здравоохранения г. Москвы. 109240, Россия, Москва, ул. Николоямская, д. 20

[✉]l_gershun@mail.ru

Дисфагия – расстройство акта глотания, которое, если не устранить его в ранние сроки, может привести к тяжелейшим осложнениям, вплоть до летального исхода. В нашей статье мы подробно отражаем поэтапность и методы логопедической работы (специализированная диета и посуда для безопасного приема пищи, работа на аппарате vocaSTIM, постуральные техники), которые помогли снизить риск пенетрации и аспирации, восстановить собственно функцию глотания, а также предупредить возникновение и фиксацию у пациента страха приема пищи.

Ключевые слова: дисфагия, логопед, глотание, мультидисциплинарность, реабилитация, медицина.

Для цитирования: Гершун Е.В., Рудометова Ю.Ю., Москалева В.В. Разбор клинического случая пациента с нейрогенной дисфагией (подострая стадия). Consilium Medicum. 2017; 19 (2): 27–29.

Case report

The analysis of the clinical case of a patient with neurogenic dysphagia (subacute stage)

E.V.Gershun¹, Yu.Yu.Rudometova², V.V.Moskaleva³

¹Moscow City University. 119261, Russian Federation, Moscow, ul. Panferova, d. 8, corp. 2;

²Moscow State Pedagogical University. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Malaia Pirogovskaia, d. 1, str. 1;

³Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation. 109240, Russian Federation, Moscow, ul. Nikoloyamskaia, d. 20

[✉]l_gershun@mail.ru

Abstract

Dysphagia is a disorder of the swallowing act, which, if not eliminated in the early period, can lead to severe complications, up to a lethal outcome. In our article we reflect in detail the phased approach and methods of logopedic work (specialized diet and dishes for safe food intake, work on the vocaSTIM apparatus, postural techniques) that helped reduce the risk of penetration and aspiration, restore the actual swallowing function, and prevent the occurrence and fixation of Patient fear of eating.

Key words: dysphagia, speech therapist, swallowing, multidisciplinary, rehabilitation, medicine.

For citation: Gershun E.V., Rudometova Yu.Yu., Moskaleva V.V. The analysis of the clinical case of a patient with neurogenic dysphagia (subacute stage). Consilium Medicum. 2017; 19 (2): 27–29.

Согласно клиническим рекомендациям 2014 г. «Логопедическая диагностика и реабилитация пациентов с повреждениями головного мозга в остром периоде» в обязанности логопедов, работающих в системе здравоохранения, входит оказание специализированной помощи пациентам с нарушениями глотания. Вопрос своевременной профессиональной логопедической коррекции особенно актуален. Приведенный клинический случай иллюстрирует поэтапность оказания мультидисциплинарной помощи и реабилитационных мероприятий в условиях стационара.

В ГБУЗ «Центр патологии речи и нейрореабилитации» Департамента здравоохранения г. Москвы 11.07.2016 первично поступил пациент А. 37 лет с диагнозом: непсихотическое расстройство сосудистого генеза. Астенический синдром. Состояние после перенесенного инфаркта головного мозга в вертебрально-базиллярном бассейне от 26.06.2016, ранний восстановительный период. Левосторонняя пирамидная недостаточность. Бульбарный синдром. Дисфагия. Ишемическая болезнь сердца. Атеросклеротический кардиосклероз. Гипертрофическая кардиопатия. Артериальная гипертензия, стадия III, риск IV. Ожирение.

Anamnesis morbi: в течение нескольких лет отмечает подъем артериального давления до максимальных цифр 200 мм рт. ст. Адаптирован к артериальному давлению 130/80 мм рт. ст., гипотензивные препараты принимает регулярно. Заболел остро 26.06.2016 вечером: появились на-

рушение глотания, головокружение, двоение по горизонтали при взгляде влево и вверх, а также онемение левых конечностей. Утром в связи с сохранением описанных жалоб вызвана бригада скорой медицинской помощи, пациент доставлен в Городскую клиническую больницу им. И.В.Давыдовского. До заболевания в течение последних дней отмечал пошатывание, незначительное головокружение.

Объективно при поступлении в ГКБ им. И.В.Давыдовского. Неврологический статус: в сознании. Ориентирован в месте, времени, собственной личности правильно. Дисфагия. Дизартрия. Менингеальных знаков нет. Зрение ориентировочно сохранено, гемианопсия контрольным способом не выявляется. Двоение по горизонтали при взгляде вверх, прямо и вправо. Глазные щели и зрачки равные, фотореакции сохранены, живые. Движения глазных яблок в полном объеме, разностояние глазных яблок по вертикали (правое выше левого). Горизонтальный среднеразмашистый нистагм с ротаторным компонентом при взгляде вправо. Асимметрия носогубных складок. Небные и глоточные рефлексы снижены, больше слева. Язык по средней линии. Четких парезов конечностей нет. Мышечный тонус значимо не изменен D=S. Сухожильные рефлексы живые, без четкой разницы сторон. Патологических кистевых и стопных знаков нет. Левосторонняя гемигипестезия. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. Функции тазовых органов контролирует.

Уровень диеты	Уровень пищи	Уровень жидкости
0		Обычные жидкости (Thin)
1		Незначительно загущенные жидкости (Slightly Thick)
2		Слегка загущенные жидкости (Mildly Thick)
3	Разжиженная пища (Liquidised)	Умеренно загущенные жидкости (Moderately Thick)
4	Пюреобразная плотная пища (Pureed)	Чрезвычайно загущенная жидкость (Extremely Thick)
5	Мягкая и увлажненная пища (Minced & Moist)	
6	Мягкая пища (Soft & Bite-sized)	
7	Обычная пища (Regular)	

Неделя пребывания в стационаре	Уровень питания	Токи, мА	Результаты лечения
1-я	3	От 1,5 до 2,2 к концу недели	Нажатие ключа и подача тока значительно улучшили инициацию глотка. В условиях миостимуляции снизился страх приема пищи. Подобраны специальная посуда и столовые приборы, выработана оптимальная компенсаторная поза глотания, облегчающая прохождение болюса
2-я	Уровень пищи – 4, уровень жидкости – 3	2,2–3,5	Специальная посуда и столовые приборы обеспечили глотание жидкостей без аспирации/пенетрации. Остаются единичные проявления поперхивания при глотании твердой пищи на фоне снижения контроля за деятельностью. По-прежнему испытывает страх глотания, долго перекачивает пищу во рту, готовясь проглотить
3-я	Уровень пищи – 5, уровень жидкости – 1	2,2–3,0	Прием пищи осуществляет, держа голову прямо, иногда вытягивает шею вперед для осуществления доглотков. Глотание без аспирации. Пьет жидкости из обычной посуды. Отказывается посещать столовую, ест только в присутствии специалистов или родственников
4-я	Уровень пищи – 6, уровень жидкости – 1	2,2–3,0	Стал посещать столовую во время ужина, только в сопровождении логопеда. Сидит за отдельным столом. Ест за столом, голову держит по средней линии, опустив подбородок
5-я	Уровень пищи – 7, уровень жидкости – 0		Нивелирован страх приема пищи в общественном месте. Принимает пищу в столовой за общим столом. Пациент выписан с практическим восстановлением глотания

Компьютерная томография головного мозга 27.06.2016: в веществе головного мозга очаговых и объемных изменений не выявлено. **Магнитно-резонансная томография головного мозга 28.06.2016:** магнитно-резонансная картина очага измененного магнитно-резонансного сигнала в правой половине ствола головного мозга может соответствовать острому инфаркту. **Консультирован логопедом** (на 2-е сутки пребывания): дисфагия, рекомендована назогастральная стробоскопия.

Anamnesis vitae: группы инвалидности не имеет. Образование высшее. Живет в семье (опекается родителями).

В отделении ЦПРН находился с 11.07.2016 по 18.08.2016.

При поступлении в отделение были проведены обследования невролога, психиатра, логопеда и кардиолога. Для уточнения логопедического заключения было проведено совместно с фониатром видеофибrolарингоскопическое обследование.

Протокол проведения совместного видеофибrolарингоскопического обследования фониатром и логопедом от 12.07.2016. Обследование проведено без анестезии фиброскопом Pentax LH 150PC. Через рот произведен осмотр гортани. Слизистая гортани розового цвета, подвижность мягкого неба снижена, небный рефлекс вялый, гортанные рефлекс утнетены. Вход в гортань свободен. В синусах гортани, в валлекулах, небольшое количество густой слизи. Слева голосовая складка ограниченно подвижна. Правая голосовая складка провисает. Щель несмыкания в форме веретеновидной. Фонационные действия большой выполняет по предложению свободно. Видимые отделы трахеи розового цвета. **Заключение: центральный парез гортани и глотки. Дисфагия (шкала пенетрации-аспи-**

рации PAS – 2–3, эндоскопическая оценка тяжести дисфагии FEDSS – 2–3). P.S.: по сравнению с видеофиброскопией от 01.07.2016 смыкание голосовых складок более плотное, фонационный выдох более продолжительный.

Протокол обследования на аппарате vocaSTIM. Диагноз: центральный парез гортани, дисфагия. **Коэффициент аккомодации: a=1,9.** Повреждения в зависимости от коэффициента аккомодации (a=1–2). Повреждение средней тяжести. Программа: IG50. Прогревание: 7 мин. По ощущениям минимальное. Время прохождения тока 200 м/с.

Коррекционно-восстановительная работа

После проведения скринингового тестирования глотания совместно с фониатром-оториноларингологом принято решение о снятии назогастрального зонда. Коррекционная работа проводилась с использованием vocaSTIM, стандартная методика которого основана на технике комбинации электростимуляции токами низкой и средней частоты для ионофореза, прогревания, мускульной стимуляции с помощью ручного ключа в момент сопряженно-отраженного выполнения заданий. VocaSTIM позволил реализовать одновременно несколько методов лечения дисфагии: физиотерапевтический, компенсаторный, стимулирующий. Логопедами были организованы трехразовые функциональные тренировки на аппарате vocaSTIM – тренировочное кормление. Объем пищи, предлагаемый пациенту на 1 занятии, первоначально составлял 50 г, в процессе улучшения функции глотания и снижения тревожности увеличен до 70–120 г. Пациент мог проглатывать пищу с минимальным риском аспирации, поворачивая голову к здоровой стороне и немного вытягивая шею

вперед и вниз (таким образом предотвращая риск аспирации/пенетрации и скопления остатков пищи в глотке после совершения акта глотания). С пациентом и родственниками проведена беседа о диете и разрешенных продуктах питания, даны рекомендации. Диета соблюдалась неукоснительно и менялась под наблюдением специалистов. Для глотания жидкости подобрана определенная посуда, позволяющая за 1 раз сделать не более 1 глотка, предотвращая, таким образом, аспирацию. Постуральные техники глотания с применением vocaSTIM использовались при глотании слюны (в том числе глотании слюны с поворотами головы), в момент глотания небольшого количества пищи или жидкости разной консистенции, также с поворотами головы, наклонами головы к груди; при использовании кислого, холодного болюса, изменении объема пищи и его консистенции; развитии и укреплении произвольного контроля за временем и координацией глотательного рефлекса с помощью создания установки на этот процесс.

Комитетом Интернациональной инициативы по стандартизации диет при дисфагии (2016 г.) определены основные уровни питания для пациентов с патологией глотания. Именно эту шкалу мы использовали при составлении диеты (табл. 1).

В табл. 2 отражены динамические наблюдения изменения состояния функции глотания, вязкости диеты, сила тока vocaSTIM.

Проведенная нами работа позволила минимализировать риск пенетрации и аспирации, максимально быстро восстановить собственно функцию глотания, а также полностью предотвратить возникновение и фиксацию у пациента страха приема пищи. Дисфагия – это сложное нарушение, порой, в случае отсутствия специализированной помощи, приводящее к летальному исходу. Наш клиниче-

ский случай подтверждает необходимость оказания ранней помощи данной категории пациентов и доказывает ее высокую эффективность.

Литература/References

1. Авдюнина И.А., Селиверстова Е.В., Селиванов В.В., Теленков А.А. Управление нейrogenной дисфагией: использование загустителя жидкости в пище (анализ двух случаев). Лечащий врач. 2015; 1: 70–4. / Avdiunina I.A., Seliverstova E.V., Selivanov V.V., Telenkov A.A. Upravlenie neirogennoi disfagiei: ispolzovanie zagustitelja zhidkosti v pishche (analiz dvukh sluhaev). Lechashchii vrach. 2015; 1: 70–4. [in Russian]
2. Аверьянов С.В., Костина Я.В. Стандартные аппараты для миофункциональной ортодонтии. Уфа: ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, 2014. / Averianov S.V., Kostina Ya.V. Standartnye apparaty dlia miofunktsionalnoi ortodontii. Ufa: GBOU VPO BGMU Minzdrava Rossii, 2014. [in Russian]
3. Ахутин Т.В., Микадзе Ю.В. и др. Национальная ассоциация по борьбе с инсультом, Всероссийское общество неврологов, Ассоциация нейрохирургов России, МОО «Объединение нейроанестезиологов и нейрореаниматологов», Общероссийская общественная организация содействия развитию медицинской реабилитации «Союз реабилитологов России». Логопедическая диагностика и реабилитация пациентов с повреждениями головного мозга в остром периоде. Клинические рекомендации. М., 2014. / Akhutina T.V., Mikadze Yu.V. i dr. Natsionalnaia assotsiatsiia po borbe s insultom, Vserossiiskoe obshchestvo nevrologov, Assotsiatsiia neirokhirurgov Rossii, MOO "Obieedinenie neuroanesteziologov i neiroreanimatologov", Obshcherossiiskaia obshchestvennaia organizatsiia sodeistviia razvitiu meditsinskoi rehabilitologii "Soiuz reabilitologov Rossii". Logopedicheskaia diagnostika i reabilitatsiia patsientov s povrezhdeniiami golovnogo mozga v ostrom periode. Klinicheskie rekomendatsii. M., 2014. [in Russian]
4. Балашова И.Н., Камаева О.В., Скоромец А.А. и др. Протокол оценки функции глотания у больных ОНМК. Национальная ассоциация по борьбе с инсультом, Российская ассоциация по спортивной медицине и реабилитации больных и инвалидов. Материалы I Конференции с международным участием по дисфагии. М., 2015. / Balashova I.N., Kamaeva O.V., Skoromets A.A. i dr. Protokol otsenki funktsii glotaniia u bolnykh ONMK. Natsionalnaia assotsiatsiia po borbe s insultom, Rossiiskaia assotsiatsiia po sportivnoi meditsine i reabilitatsii bolnykh i invalidov. Materialy I Konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem po disfagii. M., 2015. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гершун Елизавета Владимировна – логопед, Институт специального образования и комплексной реабилитации, каф. логопедии ГАОУ ВО МГПУ. E-mail: l_gershun@mail.ru

Рудометова Юлия Юрьевна – логопед высшей категории, Институт детства, дефектологический фак-т, каф. логопедии ФГБОУ ВО МГПУ

Москалева Валерия Валерьевна – логопед 1-й категории, ГБУЗ ЦПРиН

Нарушения ритма сердца и инсульт

Е.А.Петрова[✉], Е.А.Кольцова

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

[✉]6332011@mail.ru

В статье обсуждается роль нарушений сердечного ритма в развитии разных типов ишемического инсульта. В патогенезе кардиоэмболического инсульта важное и самостоятельное значение имеет пароксизмальная форма мерцательной аритмии. В развитии гемодинамического инсульта одним из решающих факторов являются транзиторная брадиаритмия вследствие атриовентрикулярной блокады и синдрома слабости синусового узла, а также ухудшение сократимости левого желудочка, обусловленное преходящей ишемией миокарда. Показано, что брадиаритмия и желудочковая экстрасистолия, сопряженные с высоким риском коронарных осложнений и опасные для жизни больного, могут не коррелировать с выраженностью неврологического дефицита. У больных с кардиогенным ишемическим инсультом почти в 40% случаев патогенетически значимые сердечные аритмии протекают асимптомно. Возможность скрытого течения нарушений сердечного ритма и эпизодов ишемии миокарда, выявление их в ряде случаев только после развития неврологической симптоматики и влияние на течение заболевания определяют важность своевременной регистрации данных изменений для оптимизации лечебной тактики.

Ключевые слова: ишемический инсульт, кардиocereбральная эмболия, мерцательная аритмия, брадиаритмия, минутный объем сердца, холтеровское мониторирование.

Для цитирования: Петрова Е.А., Кольцова Е.А. Нарушения ритма сердца и инсульт. Consilium Medicum. 2017; 19 (2): 30–34.

Review

Cardiac arrhythmias and stroke

Е.А.Петрова[✉], Е.А.Кольцова

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

[✉]6332011@mail.ru

Abstract

In this paper we discussed the role of cardiac arrhythmias in the development of different types of ischemic stroke. In the pathogenesis of cardioembolic stroke the main role plays paroxysmal atrial fibrillation. Haemodynamic stroke can be caused by transient bradyarrhythmia due to the atrioventricular block and sick sinus syndrome, as well as the transient myocardial ischemia with the deterioration of left ventricular contractility. It has been shown, that bradyarrhythmia and ventricular extrasystoles are associated with high risk of development of life-threatening acute coronary syndrome, and may not correlate with the severity of the neurological deficit. In patients with cardioembolic stroke in 40% of cases cardiac arrhythmias and episodes of myocardial ischemia with pathogenetic significance have asymptomatic clinical course and are usually diagnosed only after the development of neurological symptoms. Thus, time lyregistration of hidden heart problems is crucial for optimization of treatment strategy.

Key words: ischemic stroke, cardio-cerebral embolism, atrial fibrillation, bradyarrhythmia, cardiac minute volume, Holter ECG.

For citation: Petrova E.A., Koltsova E.A. Cardiac arrhythmias and stroke. Consilium Medicum. 2017; 19 (2): 30–34.

В настоящее время остается актуальной концепция генетической предрасположенности ишемического инсульта. Особую социальную значимость имеет проблема кардиоэмболического инсульта (КЭИ) в связи с его развитием преимущественно у лиц молодого трудоспособного возраста.

Взаимосвязь кардиальной и цереброваскулярной патологии обусловлена, с одной стороны, общностью ряда факторов риска возникновения ишемической болезни сердца и ишемического инсульта, с другой – значением патологии сердца как одного из ведущих факторов риска в патогенезе нарушения мозгового кровообращения (НМК) [7, 14, 26, 27, 41].

Так, показано, что причиной развития ишемического инсульта в 15–20% случаев является кардиогенная тромбоэмболия сосудов мозга [2, 15, 24, 33, 41, 52]. У пациентов моложе 45 лет этот процент увеличивается до 36 [13, 29].

Одно из первых сообщений об окклюзии церебральных артерий тромбом, который, вероятно, образовался в полости сердца, было сделано Вирховым еще в 1847 г. Позже он назвал этот феномен эмболией (от греч. «пробка»). В последние несколько десятилетий достижения в кардио- и нейровизуализации привели к реальной идентификации потенциальных и выявлению новых источников эмболии [16, 17, 33, 41, 52, 53].

Эхокардиография в сочетании с чреспищеводной эхокардиографией являются приоритетными диагностиче-

скими методиками для идентификации кардиогенных источников эмболии. По данным разных авторов [16, 32, 38], от 25 до 46% пациентов с инсультом имеют хотя бы один потенциальный кардиальный источник эмболии, и это соотношение увеличивается у пациентов старше 70 лет.

Установлено, что кардиocereбральная эмболия чаще всего возникает при следующих формах патологии сердца: мерцательной аритмии, остром инфаркте миокарда, постинфарктном кардиосклерозе с формированием аневризм и наличием тромбов в полости левого желудочка, ревматическом поражении сердца, протезировании клапанов. К менее частым причинам относятся: неишемические кардиомиопатии, инфекционный эндокардит, кальцифицированный аортальный стеноз, врожденные пороки сердца с дефектами перегородок, пролапс митрального клапана, миксома предсердий, синдром слабости синусового узла, антифосфолипидный синдром, тромбофилические состояния [3, 13, 15, 41, 52].

По данным ряда авторов, размер и характер эмболического фрагмента зависят от места его образования, что, в свою очередь, может оказывать влияние на размер церебрального ишемического очага. Так, внутрикамерное тромбообразование способствует формированию более крупных по размеру эмболов с образованием красного (фибринового) тромба. Патогенетическим фактором в этом случае является циркуляторный стаз, вызванный фокальной

или глобальной акинезией, а также в ряде случаев дополнительным эндотелиальным повреждением. Эмболы клапанной этиологии обычно небольшие и состоят из белого (богатого тромбоцитами) тромба или дистрофических кальцификатов [16, 33, 52].

Источником большинства кардиогенных эмболий являются камеры сердца, при этом важное значение придается нарушениям его ритма. Сердечные аритмии создают благоприятные гемодинамические условия для тромбообразования, поскольку турбулентные потоки крови способствуют процессам гемостатической активации. Образующиеся тромботическо-фибриновые сгустки, а также фрагменты тромбов могут проникать из левых отделов сердца через аорту в магистральные артерии головы (МАГ), приводя к развитию кардиоцеребральной эмболии. Тромбообразование при сердечных аритмиях в основном протекает в левом ушке и левом предсердии. Тромб может стать источником повторной тромбоэмболии как сосудов мозга, так и периферических артерий. Множественные мелкие эмболы обуславливают клиническую картину повторных острых НМК [1, 11, 41].

Ишемический инсульт у пациентов молодого возраста имеет ряд особенностей, и зачастую это наследственно обусловленная патология, семейный анамнез таких пациентов отягощен высокой частотой острых сосудистых эпизодов у родственников [23, 31, 35, 42, 50]. Эпидемиологические исследования свидетельствуют об увеличении риска развития инсульта на 30–76% при наличии положительного семейного анамнеза [31].

Одно из первых мест по частоте развития у лиц молодого возраста занимает КЭИ. Риск его развития имеют пациенты с идиопатическим пролапсом митрального клапана [17, 49], эндокардитами, кардиомиопатиями, миксомой сердца, анатомическими внутрисердечными аномалиями, например парадоксальной кардиальной эмболией из венозной системы в артериальную, в результате имеющихся дефектов межпредсердной или межжелудочковой перегородки (открытое овальное окно) [10, 18, 25, 39, 41, 43, 46].

Отдельную группу составляют так называемые моногенные инсульты – состояния, когда развитие НМК определено носительством того или иного мутантного гена. К моногенным заболеваниям, ассоциированным с поражением сердца, относится ряд синдромов и болезней, сопровождаемых злокачественными нарушениями ритма сердца и высоким риском внезапной сердечной смерти (ВСС). Причиной наследственных нарушений ритма сердца считают аномалии следующих основных классов белков: сократительных и цитоскелетных, ионных каналов и межклеточных контактов, трансмембранных переносчиков, а также их модуляторов [22].

Семейные аритмии чаще всего обусловлены каналопатиями и характеризуются нарушением генерации потенциала действия и возбудимости клеточных мембран в миокарде, скелетных мышцах, нейронах. К генетически обусловленным «кардиальным» каналопатиям, которые проявляются аритмиями и могут приводить к КЭИ, относятся наследственно-семейные формы синдрома удлиненного интервала QT. На сегодняшний день выявлено 13 генотипов, определяющих наличие разных вариантов синдрома QT и обозначаемых как LQT, но наиболее частыми и клинически значимыми являются 3 из них: LQT1 (мутация гена калиевого канала *KCNQ1*), LQT2 (ген калиевого канала *KCNH2*), LQT3 (ген натриевого канала *SCN5A*) [34, 36, 39, 42]. В основе жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма в данном случае лежит асинхронность реполяризации различных участков миокарда желудочков и как следствие – увеличение ее общей продолжительности. Деполяризация миокарда определяется открытием быстрых натриевых каналов и инверсией заряда мембраны кардиомиоцитов, а его реполяризация и восстановление исход-

ного заряда мембраны происходят за счет открытия калиевых каналов. Нарушение функции калиевых или натриевых каналов вследствие генетических мутаций приводит к замедлению реполяризации миокарда и, следовательно, к удлинению интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ). По данным Международного регистра, примерно в 85% случаев заболевание является наследственным, в то время как около 15% случаев представляют собой следствие новых спонтанных мутаций. Синдром удлиненного интервала QT характеризуется удлинением интервала QT на ЭКГ и предрасположенностью к злокачественным желудочковым аритмиям и ВСС. Измерение интервала QT на стандартной ЭКГ осуществляется в грудных отведениях V2 и V5, продолжительность скорректированного интервала QT (QTc) вычисляются по модифицированной формуле Базетта: $QTc (s) = QT/\sqrt{R-R (s)}$ [20]. Удлинение интервала QTc более 450 мс у мужчин и более 470 мс у женщин с высокой вероятностью свидетельствует о наличии синдрома. Основным клиническим проявлением синдрома удлиненного интервала QT являются приступы потери сознания, обусловленные рецидивами желудочковой тахикардии типа «пируэт».

Синдром укороченного интервала QT относится к генетически гетерогенным заболеваниям с изменениями калиевых каналов. ЭКГ-критерием его является уменьшение продолжительности $QTc \leq 300$ мс с высоким симметричным в форме пика зубцом T [30]. Одним из основных этапов диагностики синдрома, относящихся к первичным электрическим заболеваниям сердца, является обнаружение на стандартной ЭКГ устойчивого укорочения по сравнению с нормой продолжительности интервала QT. Важное значение в диагностике имеют программы популяционного ЭКГ-скрининга, включая диспансеризацию населения [51].

Катехоламинзависимая желудочковая тахикардия – гетерогенное наследственное заболевание, характеризующееся индуцируемой физической или эмоциональным стрессом двунаправленной или полиморфной желудочковой тахикардией, быстро переходящей в фибрилляцию желудочков, с высоким риском ВСС, при котором обнаружены генетические дефекты кальциевого канала [21, 48].

Синдром Бругада относится к первичным электрическим заболеваниям сердца с высоким риском ВСС. В ходе проведения молекулярно-генетического анализа синдрома Бругада выявлено сцепление заболевания с геном *SCN5A*, кодирующим α -субъединицу натриевого канала [21]. В настоящее время идентифицировано более 100 различных мутаций, имеющих значение для развития синдрома, в данном гене. Помимо генетически детерминированного нарушения функции натриевых каналов выявлены мутации в генах, модулирующих функцию натриевых каналов и кодирующих L-тип сердечных кальциевых каналов. Однако генетическая природа патологии у большинства пациентов с фенотипом синдрома Бругада все еще остается невыясненной.

Болезнь Ленегра (изолированное нарушение проводимости сердца) представляет собой первичное дегенеративное заболевание, затрагивающее преимущественно проводящую систему сердца с прогрессирующим нарушением проводимости сердца. Первое описание мутации в гене *SCN5A* было сделано в 1999 г. Следствием данной мутации является снижение функции натриевого канала. В нескольких семьях с идиопатической фибрилляцией желудочков выявлены мутации в гене, кодирующем натриевый канал *SCN5A*, приводящие к уменьшению количества функционирующих натриевых каналов со снижением их активности [48, 56].

Идиопатическая фибрилляция желудочков диагностируется на основании выявления жизнеугрожающих желудочковых аритмий и исключения других заболеваний с риском внезапной смерти.

Первичный синдром слабости синусового узла, характеризующийся синусовой брадикардией и периодами ареста синусового узла, относится к первичным аритмогенным заболеваниям и является генетически гетерогенным.

В случае генетически детерминированного варианта семейной миксомы клапанов сердца пациенты часто имеют ряд характерных дополнительных признаков, включающих множественные пигментированные поражения кожи (лентигиноз), миксому кожи, миксоидную фиброаденому молочной железы и пигментированную узловую аденому надпочечников. Более чем в 1/2 случаев подобные поражения имеются у кого-либо из близких родственников [17, 39].

Характерными признаками клинических проявлений КЭИ в подавляющем числе случаев является внезапное развитие инсульта с максимальной выраженностью неврологической симптоматики в начале заболевания. Примерно у 15% больных симптоматика развивается ступенчато, что связано с последующей геморрагической трансформацией в зоне ишемии, а также с дистальной миграцией эмболических фрагментов [12, 14, 44].

Для больных с КЭИ также характерно образование инфарктов мозга большого размера, что связано с более частой патологией камер сердца. Наиболее часто (85% случаев) в процесс поражения вовлекается бассейн васкуляризации левой средней мозговой артерии. Только 15% инфарктов локализуется в вертебрально-базилярной системе, в основном в бассейне левой задней мозговой артерии. По данным многих авторов, кардиогенные эмболы достигают артерий вертебрально-базилярной системы почти в 20% случаев, что значительно чаще, чем предполагалось ранее [5, 6, 8, 9, 14, 37].

Кроме того, более 1/2 больных с КЭИ имеют немые и повторные НМК, расположенные в контралатеральном бассейне кровоснабжения, что ухудшает прогноз заболевания. Следует подчеркнуть, что случаи системной эмболии в анамнезе и наличие немых очагов ишемии считаются характерными признаками КЭИ [6, 9, 12, 32, 44].

Таким образом, при отсутствии патогномичных клинических симптомов существует целый ряд признаков, характерных для КЭИ, каждый из них в отдельности не является специфичным, и только их сочетание имеет диагностическое значение. Практически у всех больных с КЭИ есть кардиальная патология, обладающая высоким эмболеным риском, причем в 1/4 случаев изменения выявляются впервые.

Холтеровское ЭКГ-мониторирование

Считается, что одной из наиболее частых причин кардиогенной эмболии являются нарушения сердечного ритма [11, 17, 19, 32, 41, 48, 52]. В отличие от постоянной формы мерцательной аритмии пароксизмальная часто протекает клинически асимптомно с отсутствием анамнестических данных о ее наличии до инсульта, не регистрируясь при стандартной ЭКГ, и может сразу реализоваться кардиоцеребральной эмболией с формированием инфаркта мозга. Кроме того, такие аритмии, как пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, частая суправентрикулярная экстрасистолия, желудочковая экстрасистолия высоких градаций, брадиаритмии вследствие нарушения сердечной проводимости и синдром слабости синусового узла, почти у 1/2 больных также протекают клинически асимптомно и выявляются только при помощи холтеровского ЭКГ-мониторирования.

Холтеровское ЭКГ-мониторирование является одним из наиболее информативных методов диагностики аритмий. С его помощью стало возможным определить истинную частоту возникновения аритмий, уточнить их характер, выявить бессимптомные нарушения ритма, точно определить, как то или иное нарушение влияет на состояние и самочувствие больного, адекватно оценить эффективность

антиаритмической терапии [4, 47, 48, 54]. Это дает возможность значительно повысить уровень диагностики нарушений сердечного ритма, особенно имеющих пароксизмальный неустойчивый характер. Кроме того, метод не имеет противопоказаний, максимально физиологичен и применим во всех возрастных группах. По данным литературы, у больных с НМК при помощи холтеровского ЭКГ-мониторирования была обнаружена значительно большая частота сердечных аритмий по сравнению с пациентами, не перенесшими инсульт [20, 40, 48, 53].

Поэтому неоспоримую диагностическую ценность в таких случаях представляет холтеровское мониторирование ЭКГ. Таким образом, только углубленное кардиологическое обследование с применением данного метода позволяет установить причину ишемического инсульта у этих пациентов, переводить их из группы инсульта с неясной этиологией в группу КЭИ.

Нарушения ритма сердца могут привести к ишемии мозга как путем кардиоцеребральной эмболии, так и вследствие снижения минутного объема сердца (МОС) с изменением общей гемодинамики, особенно при наличии стенозирующего поражения интракраниальных сосудов и МАГ.

Помимо эмбологической опасности нарушения ритма сердца приводят к развитию церебральной ишемии вследствие снижения МОС в сочетании с патологией МАГ [20, 53]. В этом плане интерес представляет группа больных с так называемым гемодинамическим инсультом, у которых НМК развивается по механизму сосудистой мозговой недостаточности в результате сочетания патологии церебральных сосудов и нарушения общей гемодинамики.

К хронической кардиальной патологии, приводящей к резкому снижению МОС на фоне существующего истощения цереброваскулярного резерва, относят транзиторные нарушения проводимости, ведущие к выраженной брадиаритмии (чаще обусловленной синдромом слабости синусового узла либо АВ-блокадой высокой степени), острый инфаркт миокарда или эпизоды немой ишемии миокарда у больных с исходным снижением сокращения левого желудочка (фракция выброса менее 40%) на фоне постинфарктного кардиосклероза [14, 19, 53].

Таким образом, кардиогенная церебральная ишемия может развиваться не только вследствие кардиоцеребральной эмболии, но и на фоне сосудистой мозговой недостаточности, в основе которой может лежать сердечная патология, приводящая к резким изменениям центральной гемодинамики (падению МОС и снижению артериального давления).

Важно отметить, что кардиальные изменения, которые приводят к ухудшению церебральной гемодинамики, кроме того являются фактором, отягощающим течение инсульта. Помимо дополнительного неблагоприятного влияния на церебральную гемодинамику у больных с инсультом сердечная патология может иметь самостоятельное прогностическое значение как в плане причин повторных НМК, так и в плане коронарных осложнений, таких как инфаркт миокарда и внезапная смерть [21].

В ходе длительных проспективных эпидемиологических исследований установлено, что главной причиной смерти у больных с инсультом является изменение деятельности сердца. По данным литературы, основной причиной кардиальных осложнений считаются: желудочковая аритмия, ишемия миокарда с депрессией сегмента ST и первичная брадиаритмия. При этом к развитию брадиаритмии в 80% случаев ведет СА-блокада и 20% – АВ-блокада [14, 19, 45].

Существует много работ, в которых показано, что желудочковая экстрасистолия высокой степени имеет собственную прогностическую значимость в отношении риска внезапной смерти, особенно у больных с органическими заболеваниями сердца [11, 48].

Кроме нарушений ритма сердца существенное значение в прогнозе заболеваний придается немой ишемии миокарда, которая, по некоторым данным, увеличивает риск коронарной смерти в 3–4 раза по сравнению с контрольной группой, достигая 10-кратного увеличения у больных с органическими заболеваниями сердца [14, 15, 28, 55].

Таким образом, нарушения ритма и проводимости сердца у больных с острым НМК могут иметь разное значение: быть причиной развития инсульта, отягощать течение заболевания, оказывать влияние на прогноз и исход инсульта.

Следует еще раз подчеркнуть, что особенностью аритмий являются часто асимптомное течение и наличие у больных, не имеющих жалоб и анамнестических сведений. Возможность скрытого течения нарушений сердечного ритма и эпизодов ишемии миокарда, выявление их в ряде случаев только после развития неврологической симптоматики и влияние на течение заболевания определяют важность своевременной регистрации данных изменений с помощью холтеровского мониторирования ЭКГ, что позволяет значительно расширить диагностику ведущего патогенетического механизма развития ишемического инсульта и оптимизировать лечебную тактику.

Этим определяется потребность в согласованной тактике ведения кардиологами и неврологами больных с сосудистой патологией мозга.

Литература/References

1. Бокерия Л.А. Профилактика инсульта при фибрилляции предсердий. *Анналы аритмологии*. 2005; 3: 45–55. / Bokeria L.A. Profilaktika insul'ta pri fibrillatsii predserdii. *Analy aritologii*. 2005; 3: 45–55. [in Russian]
2. Верещачин Н.В., Борисенко В.В., Миловидов Ю.Н., Гулевская Т.С. Кардионеврология: проблема кардиогенной церебральной эмболии (обзор зарубежной литературы). *Неврология и психиатрия*. 1993; 2: 90–6. / Vereshchagin N.V., Borisenko V.V., Milovidov Yu.N., Gulevskaia T.S. Kardionevrologiia: problema kardioгенной tserebral'noi embolii (obzor zarubezhnoi literatury). *Nevrologiia i psikhiiatriia*. 1993; 2: 90–6. [in Russian]
3. Добрынина Л.А., Калашникова Л.А., Ботвин И.М. Ишемические нарушения мозгового кровообращения и кардиогенная эмболия при антифосфолипидном синдроме. Труды I Национального Конгресса «Кардионеврология». Под ред. М.А.Пирадова, А.В.Фонякина. М., 2008; с. 320. / Dobrynina L.A., Kalashnikova L.A., Botvin I.M. Ishemicheskie narusheniia mozgovoogo krovoobrashcheniia i kardiogennaia emboliia pri antifosfolipidnom sindrome. *Trudy I Natsional'nogo Kongressa «Kardionevrologiia»*. Pod red. M.A.Piradova, A.V.Foniakina. M., 2008; s. 320. [in Russian]
4. Задюнченко В.С., Ялымов А.А., Шехян Г.Г., Шижота А.М. ЭКГ-диагностика нарушений функции автоматизма синусового узла, замещающих комплексов и ритмов. *PMЖ*. 2016; 9: 530–9. / Zadiunchenko V.S., Ialymov A.A., Shekhan G.G., Shchikota A.M. EKG-dagnostika narushenii funktsii avtomatizma sinusovogo uzla, zameshchayushchikh kompleksov i ritmov. *RMZh*. 2016; 9: 530–9. [in Russian]
5. Замерград М.В. Сосудистое головокружение. *PMЖ*. 2007; 9: 769. / Zamergrad M.V. Sosudistoe golovokruzhenie. *RMZh*. 2007; 9: 769. [in Russian]
6. Инсульт. Руководство для врачей. Под ред. Л.В.Стаховской, С.В.Котова. М.: Медицинское информационное агентство, 2014. / Insul't. Rukovodstvo dlia vrachei. Pod red. L.V.Stakhovskoi, S.V.Kotova. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2014. [in Russian]
7. Калашникова Л.А., Добрынина Л.А. Ишемический инсульт в молодом возрасте и кардиальная патология. II Национальный Конгресс «Кардионеврология». М., 2012. / Kalashnikova L.A., Dobrynina L.A. Ishemicheskii insul't v molodom vozraste i kardial'naia patologiiia. II Natsional'nyi Kongress «Kardionevrologiia». M., 2012. [in Russian]
8. Камчатнов П.Р. Вертебрально-базиллярная недостаточность. *PMЖ*. 2004; 10: 614. / Kamchatnov P.R. Vertebral'no-bazil'arnaia nedostatocnost'. *RMZh*. 2004; 10: 614. [in Russian]
9. Неврология. Национальное руководство. Под ред. Е.И.Гусева, А.Н.Коновалова, А.Б.Гехт. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014; с. 264–79. www.geotar.ru/lots/Q0124938.htm / Nevrologiia. Natsional'noe rukovodstvo. Pod red. E.I.Guseva, A.N.Konvalova, A.B.Gekht. M.: GEOTAR-Media, 2014; s. 264–79. www.geotar.ru/lots/Q0124938.htm [in Russian]
10. Онищенко Е.Ф. Открытое овальное окно и инсульт в клинической практике. СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2005; с. 43. / Onishchenko E.F. Otkrytoe oval'noe okno i insul't v klinicheskoi praktike. SPb.: ELBI-SPb., 2005; s. 43. [in Russian]
11. Прекина В.И., Самолькина О.Г. Наджелудочковые и желудочковые аритмии сердца при ишемическом инсульте. *Совр. проблемы науки и образования*. 2014; 4. / Prekina V.I., Samol'kina O.G. Nadzheludochkovye i zheludochkovye aritmii serdtsa pri ishemicheskom insul'te. *Sovr. problemy nauki i obrazovaniia*. 2014; 4. [in Russian]
12. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Пряникова Н.А. и др. Вторичная профилактика инсульта – взгляд невролога. *Международ. неврологический журн*. 2007; 2: 19–23. / Skvortsova V.I., Stakhovskaia L.V., Priankova N.A. i dr. Vtorichnaia profilaktika insul'ta – vzgliad nevrologa. *Mezhdunar. nevrologicheskii zhurn*. 2007; 2: 19–23. [in Russian]
13. Скворцова В.И., Кольцова Е.А., Кимельфельд Е.И. Ишемический инсульт у больных молодого возраста. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. Инсульт*. 2009; 109 (10): 3–14. / Skvortsova V.I., Koltsova E.A., Kimel'fel'd E.I. Ishemicheskii insul't u bol'nykh mladogo vozrasta. *Zhurn. nevrologii i psikhiiatrii im. S.S.Korsakova. Insul't*. 2009; 109 (10): 3–14. [in Russian]
14. Суслина З.А., Петрова Е.А., Фоныкин А.В. и др. Значение Холтеровского мониторирования ЭКГ у больных в остром периоде ишемического инсульта. *Терапевт. архив*. 1997; 4: 24–6. / Suslina Z.A., Petrova E.A., Foniakin A.V. i dr. Znachenie Kholterovskogo monitorirovaniia EKG u bol'nykh v ostrom periode ishemicheskogo insul'ta. *Terapevt. arkhiv*. 1997; 4: 24–6. [in Russian]
15. Суслина З.А. Ишемический инсульт: сосуды, сердце, кровь. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2007; 5: 50–1. / Suslina Z.A. Ishemicheskii insul't: sosudy, serdtse, krov'. *Zhurn. nevrologii i psikhiiatrii im. S.S.Korsakova*. 2007; 5: 50–1. [in Russian]
16. Фоныкин А.В., Гераскина Л.А., Суслина З.А. Соотношение размера церебрального ишемического очага и места формирования эмбологенного субстрата при кардиоэмболическом инсульте. *Неврологический журн*. 2003; 1: 10–3. / Foniakin A.V., Geraskina L.A., Suslina Z.A. Sootnoshenie razmera tserebral'nogo ishemicheskogo ochaга i mesta formirovaniia embologennogo substrata pri kardioembolicheskome insul'te. *Nevrologicheskii zhurn*. 2003; 1: 10–3. [in Russian]
17. Шевченко Ю.Л., Одинак М.М., Кузнецов А.Н., Ерофеев А.А. Кардиогенный и ангиогенный церебральный ишемический инсульт. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006; с. 127–36. / Shevchenko Yu.L., Odinak M.M., Kuznetsov A.N., Erofeev A.A. Kardiogennyi i angiogennyi tserebral'nyi ishemicheskii insul't. M.: GEOTAR-Media, 2006; s. 127–36. [in Russian]
18. Школьникова М.А., Харлап М.С., Ильдарова Р.А. Генетически детерминированные нарушения ритма сердца. *Рос. кардиологический журн*. 2011; 1 (87). / Shkol'nikova M.A., Kharlap M.S., Ildarova R.A. Geneticheskii determinirovannye narusheniia ritma serdtsa. *Ros. kardiologicheskii zhurn*. 2011; 1 (87). [in Russian]
19. Adams RJ, Albers G, Alberts MJ et al. American Heart Association American Stroke Association (2008) Update to the AHA/ASA recommendations for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2008; 39: 1647–52.
20. Rautaharju PM, Surawic B, Gettes LS. AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram Part IV. *J Am Coll Cardiol* 2009.
21. Ankerman M. Cardiac causes of sudden unexpected death in children and their relationship to seizures and syncope: genetic testing for cardiac electropathies. *Semin Pediatr Neurol* 2005; 12: 52–8.
22. Antzelevitch C, Burashnikov A, Di Diego J. Mechanisms Cardiac Arrhythmia 2008; p. 65–133.
23. Bogousslavsky J, Regli F. Ischemic stroke in adults younger than 30 year of age. *Ibid* 1987; 44: 479–82.
24. Bogousslavsky J, van Melle G, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1000 consecutive patients with first stroke. *Stroke* 1988; 19: 1083–92.
25. Botto N, Spadoni I, Giusti S et al. Prothrombotic mutations as risk factors for cryptogenic ischemic cerebrovascular events in young subjects with patent foramen ovale. *Stroke* 2007; 38 (7): 2070–3.
26. Caplan LR. Brain embolism, revisited. *Neurology* 1993; 43: 1281–7.
27. Corbalan R, Tapia J, Braun S et al. Multidisciplinary study of cerebrovascular disorders. Cardiovascular profile of occlusive vascular disorders. *Rev Med Chil* 1994; 122 (9): 1021–30.
28. Deedwania P, Carbajal E. Silent ischemia during daily life is an independent predictor mortality in stable angina. *Circulation* 1990; 81.
29. Delcker A, Diener HC. Neurological diagnosis and therapeutic measures in cerebral emboliz. *Herz* 1991; 16: 434–43.
30. Engberding R, Stollberger C, Ong P et al. Isolated Non-Compaction Cardiomyopathy *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107 (12): 206–13.
31. Flossman E, Schulz UG, Rothwell PM. Systematic review of methods and results of studies of the genetic epidemiology of ischemic stroke. *Stroke* 2004; 35: 212–27.
32. Adams HP, del Zoppo G, Alberts MJ et al. Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke: A Guideline From the American Heart Association American Stroke Association Stroke Council. *Stroke* 2007; 38: 1655–711.
33. Hanna JP, Furlan AJ. Cardiac disease and embolic sources. *Brain Ischemia: Basic Concepts and Clinical Relevance*. Ed. L.R.Caplan. London, 1995; p. 299–315.
34. Hedley PL, Jorgensen P, Schlamowitz S et al. The genetic basis of long QT and short QT syndromes: a mutation update. *Hum Mutation* 2009; 30 (11): 1486–511.

35. Jousilahti P, Rastenyte D et al. Parental history of cardiovascular disease and risk of stroke. A prospective follow-up of 14371 middle-aged men and women in Finland. *Stroke* 1997; 28: 136–46.
36. Kim JA, Lopes CM, Moss AJ et al. Trigger-specific risk factors and response to therapy in long QT syndrome type 2. *Heart Rhythm* 2010; 7 (12): 1797–805.
37. Koennecke HC, Mast H, Trocio SS et al. Microemboli in patients with vertebrobasilar ischemia: association with vertebrobasilar and cardiac lesions. *Stroke* 1997; 28 (3): 593–6.
38. Lingren A, Roijer A, Rudling O et al. Cerebral lesions on magnetic resonance imaging, heart disease, and vascular risk factors in subjects without stroke – a population-based study. *Stroke* 1994; 25: 929–34.
39. Marcus H. Genes of stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1229–31.
40. Mendel T, Jura E, Mizgalska J, Zambrowska A. Demonstration of cardiac arrhythmias in multi-infarct dementia and ischemic stroke using Holter monitoring. *Neurol Neurochir Pol* 1992; 26 (5): 605–11.
41. Meier B, Lock JE. Contemporary Management of Patent Foramen Ovale. *Circulation* 2003; 7 (14): 5–9.
42. Meschia JF. Clinically translated ischemic stroke genomics. *Stroke* 2004; 35 (Suppl. 1): 2735–9.
43. Messe SR, Silverman IE, Kizer JR et al. Practise parameter: recurrent stroke with patent foramen ovale and atrial septal aneurysm: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2004; 62 (7): 1042–50.
44. Mohr JP. Classification of strokes: Experience from Stroke Data Banks. Basel, 1994; p. 1–13.
45. Olshausen KV, Witt T. Sudden cardiac death while wearing a Holter monitoring. *Am J Cardiol* 1991; 67.
46. Overel JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology* 2000; 55: 1172–9.
47. Page RL, Wilkinson WE, Clair WK et al. Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation* 1994; 89 (1): 224–7.
48. Priori SG, Antzelevitch C. Inherited arrhythmogenic diseases. In *Sudden Cardiac Death*. Ed. by S.G.Priori, D.P.Zipes. 2006.
49. Rothrock JF, Dittrich HC, Freck P et al. Mitral valve prolapse and ischemic stroke in the young. *Circulation* 1998; 78: 601.
50. Rubattu S, Gigante B, Stanzione R et al. In the search for stroke genes: a long and winding road. *Am J Hypertens* 2004; 17: 197–202.
51. Schimpf R, Wolpert C, Gaita F et al. Short QT syndrome. *Cardiovasc Res* 2005; 67: 357–64.
52. Stein JH, Soble JS. Thrombus associated with mitral valve calcification. A possible mechanism for embolic stroke. *Stroke* 1995; 26: 1697–9.
53. Streifler JI, Katz M. Cardiogenic cerebral emboli: diagnosis and treatment. *Cur Opin Neurol* 1995; 8: 45–54.
54. Winkle RA, Rodriguez J, Bragg-Remschel DA. Technological status and problems of ambulatory electrocardiographic monitoring. In: *Clinical pharmacology of cardiac antiarrhythmic agents*. New York, 1984; p. 108–16.
55. Yeung A, Barry I. Effects of asymptomatic ischemia of long-term prognosis in chronic stable coronary disease. *Circulation* 1991; 83.
56. Zipes DP, Jalife J. *Cardiac electrophysiology. From cell to bedside*. Elsevier. Fifth edition. 2009. Ventricular arrhythmias: mechanisms, features, and, management; p. 675–99, 723–79.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Петрова Елизавета Алексеевна – д-р мед. наук, НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: 6332011@mail.ru

Кольцова Евгения Александровна – канд. мед. наук, НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: koltsovaevgenia@rambler.ru

Ключевой элемент реабилитационной программы: клинический случай – реабилитация пациента с инсультом

М.Н.Мальцева^{1,2,3}, А.А.Шмонин^{1,2,4}, Е.В.Мельникова^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8;

²СПб ГБУЗ «Городская больница №26». 196247, Россия, Санкт-Петербург, ул. Костюшко, д. 2.;

³АНО «Сообщество поддержки и развития канис-терапии». 197229, Россия, Санкт-Петербург, Ольгино, ул. Первомайская, д. 2;

⁴ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

✉vetclinic@gmail.com

В статье описан клинический случай мультидисциплинарного подхода в отношении пациента с инсультом на первом этапе реабилитации. Приведены реабилитационный диагноз и основанный на нем план реабилитации. Особенностью данного случая явилось своевременное назначение противовоспалительного и обезболивающего препарата Нимесил. Данный случай показал, как обезболивающий препарат может способствовать профилактике развивающихся вследствие основного заболевания ограничений движения, а также препятствовать снижению мотивации и развитию негативизма. Авторы акцентируют внимание на том, что очень часто одна проблема может быть ключом к реабилитации пациента в целом, а технология ее решения путем реабилитации может быть очень простой, если она выявлена в результате работы мультидисциплинарной реабилитационной бригады.

Ключевые слова: инсульт, реабилитация, реабилитационный диагноз, Международная классификация функционирования, эрготерапия, нимесулид, Нимесил, боль в плече.

Для цитирования: Мальцева М.Н., Шмонин А.А., Мельникова Е.В. Ключевой элемент реабилитационной программы: клинический случай – реабилитация пациента с инсультом. Consilium Medicum. 2017; 19 (2): 36–39.

Case report

The key element of the rehabilitation program: a clinical case – rehabilitation of a patient with a stroke

M.N.Maltseva^{1,2,3}, A.A.Shmonin^{1,2,4}, E.V.Melnikova^{1,2}

¹I.M.Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. L'va Tolstogo, d. 6/8;

²Saint Petersburg State Hospital №26. 197000, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Kostiusksho, d. 2.;

³Association of Support and Development Canis Therapy. 197229, Russian Federation, Saint Petersburg, Ol'gino, ul. Pervomaiskaia, d. 2.;

⁴V.A.Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Center. 197341, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Akkuratova, d. 2

✉vetclinic@gmail.com

Abstract

The article describes a clinical case of a multidisciplinary approach to a patient with a stroke in the first stage of rehabilitation. The rehabilitation diagnosis and the rehabilitation plan based on it are given. A special feature of this case was the timely appointment of an anti-inflammatory and an anesthetic drug Nimesil. This case showed how an anesthetic drug can help prevent developing disorders due to the underlying disease, and also prevent a decrease in motivation and development of negativity. The authors emphasize that very often one problem can be the key to the rehabilitation of the patient as a whole, and the technology of its solution by rehabilitation can be very simple if it is revealed as a result of the work of a multidisciplinary rehabilitation team.

Key words: stroke, rehabilitation, rehabilitation diagnosis, ICF, ergotherapy, nimesulid, Nimesil, shoulder pain.

For citation: Maltseva M.N., Shmonin A.A., Melnikova E.V. The key element of the rehabilitation program: a clinical case – rehabilitation of a patient with a stroke. Consilium Medicum. 2017; 19 (2): 36–39.

Хорошо известно, что нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) используют для лечения острых болевых синдромов, болей в спине и шее, головных и суставных болей и др. При этом описывают нежелательные явления НПВП, которые ассоциированы с поражением желудочно-кишечного тракта и рисками со стороны сердечно-сосудистой системы. Поэтому многие специалисты отказывают в данной группе препаратов пациентам с инсультом, что зачастую способствует хронизации боли и развитию новых нарушений и проблем. Боли могут сильно влиять на функционирование пациента, и ограничения, вызванные болью, могут быть причиной замедления восстановления. Как было указано, «реабилитация наполняет понятие медикаментозной поддержки более высоким смыслом и открывает новые возможности для эффективности и безопасности лекарственных препа-

ратов, акцентируя внимание на особенностях функционирования пациента и его окружающей среде» [1]. Таким образом, эффективность препаратов и безопасность определяются индивидуальными особенностями пациента. В данном клиническом примере мы хотели бы рассмотреть случай, когда использование препарата Нимесил (нимесулид) для лечения болевого синдрома в плече позволило преодолеть ключевую проблему реабилитации и запустить процесс успешной реабилитации.

Нимесил – это НПВП, обладающий выраженным противовоспалительным и анальгезирующим эффектами. Механизм действия этого препарата заключен в ингибировании синтеза простагландинов. Нимесил подавляет процесс синтеза простагландинов в месте воспаления эффективнее, чем в слизистой оболочке желудка или же в почках. Его действие развивается относительно быстро, чему способствуют

Таблица 1. Реабилитационный диагноз в категориях МКФ				
Реабилитационный диагноз в категориях МКФ	Ключевые слова для понимания, что мультидисциплинарная бригада имеет в виду	Специалист мультидисциплинарной бригады, ответственный за проблему	Реабилитационная интервенция, позволяющая решить проблему пациента	Повторная оценка (только определенитель)
d4500.44. Ходьба на короткое расстояние	Вставание, хождение в туалет и к умывальнику без опоры	Методист ЛФК	Обучение правильному алгоритму ходьбы без опоры	d4500.23
d465.44. Передвижение с использованием технических средств	Ходьба с тростью	Методист ЛФК	Обучение правильному хождению с тростью на расстояние не менее 500 м	d465.00
d4103.34. Изменение позы при положении сидя	Полноценное перемещение в кровати	Методист ЛФК	Обучение правильному принятию положения сидя	d4103.00
d4153.23. Нахождение в положении сидя	Присаживание и удерживание позы сидя	Методист ЛФК	Тренировка длительному нахождению в положении сидя	d4153.00
d445.34. Использование кисти и руки	Пораженная рука – синдром неиспользования руки	Эрготерапевт	Тренировка опоры на руку, дотягивания, стереогнозиса, тренировка использования руки в бытовых ситуациях, таких как прием пищи, уборка постели, умывание, одевание, иные гигиенические процедуры, использование ходунков, использование личных предметов, чтение, письмо (разгадывание кроссвордов), использование планшета	d445.12
d445.11. Использование кисти и руки	«Гиперактивная» здоровая рука	Эрготерапевт	Ограничить использование здоровой руки	d445.00
d530.34. Физиологические отправления	Использование туалета с полным комплексом гигиенических процедур и необходимой мобильности	Эрготерапевт	Обучение пациента алгоритму посещения туалета, отказ от подгузников, которые были предложены пациенту в реабилитационном отделении	d530.12
d540.03. Одевание	Одевание и раздевание верхней и нижней половины туловища, обувание	Эрготерапевт	Обучение пациента алгоритму надевания одежды и обуви	d540.01
d5100.34. Мытье частей тела	Расчесывание, умывание и чистка зубов	Эрготерапевт, медицинская сестра	Обучение пациента алгоритму чистки зубов, расчесывания и умывания	d5100.00
d550.02. Прием пищи	Прием пищи и питье	Эрготерапевт, медицинская сестра	Обучение приему пищи и питью на начальном этапе реабилитации при наличии пареза	d550.00
d560.02. Питье				d560.00
d630.44. Приготовление пищи	Приготовление простых блюд, чтобы пациент мог самостоятельно оставаться дома	Эрготерапевт	Занятия в кабинете эрготерапии – пациент готовит простые блюда, моет посуду, использует бытовую технику	d630.02
d650.44. Забота о домашнем имуществе	Тренировка навыков работы с инструментами для ремонта	Эрготерапевт	Тренировка навыков работы с инструментами для ремонта (мелкий строительный инструмент)	d650.23
d360.42. Использование средств связи и техники общения	Использование мобильного телефона и планшета	Эрготерапевт, медицинская сестра	Использование разговора по телефону как деятельности в клинике и поддержке общения с внешним миром посредством использования планшета	d360.01
e1151.0. Вспомогательные изделия и технологии для личного повседневного пользования	Плечевой ортез, фиксирующий сустав, но не ограничивающий двигательные возможности	Эрготерапевт	Подобрать плечевой ортез	e1151.+4
e1101.0. Лекарственные вещества	Препарат из группы НПВП нимесулид (Нимесил)	Невролог	Короткий курс по 100 мг 2 раза в день в течение 7 дней	e1101.+4
e1101.0. Лекарственные вещества	Вторичная профилактика	Невролог	Подбор вторичной профилактики в соответствии с патогенетическим вариантом – атеротромботический инсульт (ацетилсалициловая кислота, статины и антигипертензивная терапия)	e1101.+4
e1250.0. Основные средства и технологии коммуникации	Планшетный компьютер и мобильный телефон	Эрготерапевт, медицинская сестра	Просить родственников принести компьютер и телефон	e1250.+4
e1501.1. Дизайн, характер проектирования, строительства и обустройства доступа к внутренним удобствам в зданиях для общественного пользования	Тумбочка, использование предметов первой необходимости, расположенных в тумбочке и на тумбочке	Эрготерапевт		e1501.+4
b7302.3. Сила мышц одной стороны тела	Гемипарез 3 балла	Методист ЛФК, невролог	Активная и пассивная гимнастика, роботизированная и механотерапия	b7302.1
b7352.1. Тонус мышц одной стороны тела	Пирамидный легкий тонус	Методист ЛФК, невролог		b7352.1
b7150.2. Стабильность одного сустава		Методист ЛФК	Комплекс пассивных упражнений	b7150.1
b28014.3. Боль в верхней конечности*	Боль в плече из-за сублюксации и неиспользования руки после развития пареза на фоне дегенеративных процессов в суставе	Невролог	Нимесил, физиотерапия, рефлексотерапия	b28014.0
b7603.4. Опорные функции руки или ноги	Опора на пораженную руку	Методист ЛФК	Тренировка опоры на руку	b7603.2
S110.2. Структуры головного мозга	Очаг небольшого размера по данным компьютерной томографии	Невролог	–	S110.2
S7201.2. Суставы плечевого пояса	Артроз и сублюксация плечевого сустава	Невролог	Рентгенография плечевого сустава в двух проекциях, ортез	S7201.2

*Ключевая проблема реабилитации больного, решение которой позволило получить улучшение по большинству проблем, ограничивающих функционирование и независимость нашего пациента.

Примечание. Жирным шрифтом выделены домены, по которым удалось достичь улучшения.

Таблица 2. Оценка по шкалам				
Шкалы		Оценка при поступлении	Оценка при выписке	
Модифицированная шкала Ренкин		4	3	
Шкала инсульта Национального института здоровья		8	4	
Модифицированная шкала Ашфорта	R	Рука проксимально	1	1
		Рука дистально	1	1
	L	Рука проксимально	0	0
		Рука дистально	0	0
	R	Нога проксимально	1	1
		Нога дистально	1	1
	L	Нога проксимально	0	0
		Нога дистально	0	0
Индекс Хаузера		9	4	
Индекс мобильности Ривермид		2	14	
Шкала Комитета медицинских исследований	R	Рука проксимально	1	4
		Рука дистально	1	4
	L	Рука проксимально	5	5
		Рука дистально	5	5
	R	Нога проксимально	3	4
		Нога дистально	3	4
	L	Нога проксимально	5	5
		Нога дистально	5	5
Монреальская шкала когнитивного статуса		28	30	
ВАШ состояние здоровья (по мнению пациента)		20	70	
ВАШ боли в плече		8	1	
HADS тревога		5	4	
HADS депрессия		7	6	
Примечание. ВАШ – визуальная аналоговая шкала, HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) – Госпитальная шкала тревоги и депрессии.				

свойства лекарственной формы. Продолжительность эффекта составляет в среднем 6 ч.

Клинический случай

Пациент, мужчина, 67 лет, работающий.

Клинической диагноз: острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу в бассейне правой средней мозговой артерии от 12.11.2016 (атеротромботический вариант). Диагноз установлен по результатам обследования в соответствии с Порядком оказания медицинской помощи для больных с ОНМК.

Неврологический статус при поступлении был представлен слабостью нижней порции мимической мускулатуры справа и правосторонним центральным гемипарезом до 1 балла в руке и 3 баллов в ноге с повышением тонуса по пирамидному типу.

Пациент был осмотрен в реанимации и отделении ранней реабилитации мультидисциплинарной реабилитационной командой, в состав которой входят врачи: невролог, психолог, эрготерапевт, методист лечебной физкультуры (ЛФК), медицинская сестра и логопед. Речевых нарушений не выявлено. По результатам осмотра составлен реабилитационный диагноз [2, 3] в категориях Международной классификации функционирования – МКФ (табл. 1) и проведена оценка по шкалам (табл. 2).

Долгосрочная цель реабилитации – восстановление полной независимости в повседневной жизни и возвращение на работу через 3 мес. Краткосрочная цель на период госпитализации на I этапе: восстановление возможности ходьбы с тростью и самообслуживания (приготовление пищи, одевание/раздевание, уход за собой) к 21-му дню.

На момент перевода в отделение ранней реабилитации имел двигательные нарушения – парез в правой ноге 3 балла проксимально и 3 дистально, парез 1 балл проксимально и 1 балл дистально в правой руке. По сравнению с оценкой двигательных нарушений, произведенной в реанимационном отделении, у пациента имеется динамика восстановления силы в руке с уровня полной плегии и поверхностной чувствительности с 25 до 60%. У пациента имеется боль в правом плече, обусловленная сублюксацией плечевого сустава и артрозом.

Задачами двигательной и бытовой реабилитации были: восстановление двигательных функций правой ноги и руки, восстановление активностей повседневной жизни, таких как: полноценное перемещение в кровати, присаживание и удерживание позы сидя, использование вспомогательных средств (адаптированные приборы) и средств технической реабилитации (ходунков), вставание, хождение в туалет и к умывальнику, использование туалета с полным комплексом гигиенических процедур и необходимой мобильности, одевание и раздевание верхней и нижней половины туловища, обувание, использование предметов первой необходимости, расположенных в тумбочке и на тумбочке, прием пищи и питья, расчесывание, умывание, использование мобильного телефона и планшета, письмо.

Для достижения этих задач пациенту было необходимо выполнять комплекс пассивных упражнений и активные упражнения с методистом по ЛФК и тренировать бытовые и гигиенические навыки с эрготерапевтом. Однако возникло объективное препятствие в виде усиливающихся при любом движении болей в плече. Пациент избегал использовать руку даже в доступном объеме легких движений кистью и при фиксации плеча. Все бытовые задачи

выполнял здоровой рукой. Наличие болей снижало у пациента мотивацию не только к выполнению движений пораженной рукой, но и к любой двигательной активности. В результате пациент предпочитал лежать и двигаться только по настоянию и под присмотром специалистов по реабилитации и врачей, а также постоянно был готов к конфликтам с персоналом. Ситуация осложнялась тем, что боль в руке ограничивала и восстановление ходьбы, пациенту было больно вставать и изменять позу, тренировать опору на пораженную руку, пациент отказывался выполнять рекомендации персонала, свой отказ выражал в агрессивной форме.

Такие ситуации являются распространенными для пациентов, перенесших ОНМК, и если задачу активизации не удастся решить в первые дни после развития пареза, то здоровая рука становится «гиперактивной», т.е. полностью замещает функции пораженной конечности. При этом потенциал восстановления двигательных возможностей пораженной руки снижается ежедневно. К тому же, если двигательные возможности не восстанавливаются, боли в плече становятся хроническими или нарастают, возможно также усиление механических повреждений сустава плеча из-за неправильной биомеханики движений. Существуют рекомендации по ранней реабилитации руки и профилактике хронизации боли. Коротко эти рекомендации можно описать как триаду «ортез–обезболивание–максимальная активность руки» [4–6]. Пациенту необходимо подобрать плечевой ортез, фиксирующий сустав, но не ограничивающий двигательные возможности, подобрать обезболивающий препарат и разработать программу восстановления, включающую в себя тренировку силы и выносливости, восстановление растяжения и сокращения мышц в виде активной и пассивной гимнастики, восстановление чувствительности и применения руки в привычных пациенту и востребованных навыках по самообслуживанию и при возможности, хобби [6, 7]. Также в программу восстановления могут включаться роботизированная гимнастика и механотерапия, массаж, физиотерапия, рефлексотерапия и т.п.

В нашем случае пациенту был подобран эластичный плечевой ортез и препарат из группы НПВП нимесулид (Нимесил) по 100 мг 2 раза в день. Уже в 1-е сутки приема пациент без отторжения начал выполнять упражнения, назначенные специалистом по ЛФК. На 2-е сутки стали возможны занятия по восстановлению мануальных бытовых навыков, тренировке опоры на руку, дотягивания, стереогнозиса. Пациент начал сотрудничать, появились мотивация к восстановлению, интерес к жизни, уходу за собой и использованию руки в бытовых ситуациях. Интересно то, что на 2-е сутки снизилась тяжесть пареза в руке до 2 баллов, что вызывает предположение о влиянии боли на предшествующую оценку пареза. В течение 7 дней пациент принимал Нимесил и активно участвовал в двигательной реабилитации, не только выполняя упражнения, но и активно используя руку в бытовых ситуациях, таких как прием пищи, уборка постели, умывание, одевание, иные гигиенические процедуры, использование ходунков, личных предметов, чтение, письмо (разгадывание кроссвордов), использование планшета. Также проводились занятия в кабинете эрготерапии: пациент приготавливал простые блюда, мыл посуду, использовал бытовую технику и мелкий строительный инструмент. После отмены препарата пациент сохра-

нил двигательную активность и мотивацию, продолжал выполнять данные ему рекомендации и задания. За последние 7 дней лечения и реабилитации жалоб на боли в плече не было. За это время сила в руке выросла до 4 баллов и полностью восстановилась поверхностная чувствительность. Также благодаря тренировкам и активной ходьбе в возникающих бытовых ситуациях выросла сила в ноге до 4 баллов. Повседневные жизненные активности пациента были восстановлены до уровня самообслуживания с минимальной помощью: пациент может посещать туалет, обеспечить повседневную гигиену, приготовить пищу, ухаживать за домом, ходить с тростью на расстояние не менее 500 м, подняться и спуститься по лестнице. По результатам итоговой оценки ограничений и возможностей пациента он был переведен на реабилитацию III этапа.

Заключение

В приведенном случае своевременное назначение противовоспалительного и обезболивающего препарата Нимесил явилось активным фактором реабилитационного процесса, так как препарат способствовал профилактике развивающихся вследствие основного заболевания ограничений движения, а также препятствовал снижению мотивации и развитию негативизма. Хочется отметить, что в решении сложных реабилитационных задач роль ключевого элемента может выполнить достаточно простой подход.

Литература/References

1. Иванова Г.Е., Мельникова Е.В., Шмонин А.А. и др. Медикаментозная поддержка реабилитационного процесса при острых нарушениях мозгового кровообращения. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (2): 20–5. / Ivanova G.E., Melnikova E.V., Shmonin A.A. et al. Medication support of the rehabilitation process in acute cerebral circulatory disorders. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (2): 20–5. [in Russian]
2. Шмонин А.А., Мальцева М.Н., Никифоров В.В., Мельникова Е.В. Предварительные результаты реализации пилотного проекта «Развитие системы медицинской реабилитации в России» в СПбГУЗ Городской больницы №26. Использование программы «ICF-reader» для установки реабилитационного диагноза. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова*. XXIII (4): 54–60. / Shmonin A.A., Maltseva M.N., Nikiforov V.V., Melnikova E.V., Predvaritelnye rezultaty realizatsii pilotnogo proekta "Razvitie sistemy meditsinskoj reabilitatsii v Rossii" v SPbGUZ Gorodskoj bolnitse №26. Ispolzovanie programmy "ICF-reader" dlia ustanovki reabilitatsionnogo diagnoza. *Uchenye zapiski PSpbGMU im. akad. I.P.Pavlova*. XXIII (4): 54–60. [in Russian]
3. Шмонин А.А., Никифоров В.В., Мальцева М.Н. и др. Электронная система мониторинга эффективности реабилитации в пилотном проекте «Развитие системы медицинской реабилитации в Российской Федерации» – программа «ICF-reader». *Вестн. Ивановской медицинской академии*. 2016; 21 (1): 66–70. / Shmonin A.A., Nikiforov V.V., Maltseva M.N. i dr. Elektronnaia sistema monitorirovaniia effektivnosti reabilitatsii v pilotnom proekte "Razvitie sistemy meditsinskoj reabilitatsii v Rossiiskoi Federatsii" – programma "ICF-reader". *Vestn. Ivanovskoi meditsinskoj akademii*. 2016; 21 (1): 66–70. [in Russian]
4. Willard HS, Schell BAB. Willard & Spackman's occupational therap. 12th ed, Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2014.
5. Townsend E, Brintnell S, Staisey N. Developing guidelines for client-centred occupational therapy practice. *Can J Occup Ther* 1990; 57 (2): 69–76.
6. Kim DJ. The effects of hand strength on upper extremity function and activities of daily living in stroke patients, with a focus on right hemiplegia. *Phys Ther Sci* 2016; 28 (9): 2565–7.
7. Ekstrand E, Rylander L, Lexell J, Brogårdh C. Perceived ability to perform daily hand activities after stroke and associated factors: a cross-sectional study. *BMC Neurol* 2016; 16 (1): 208.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мальцева Мария Николаевна – д-р вет. наук, канд. тех. наук, доц. каф. педагогики и психологии ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова», психолог неврологического отделения для больных с ОНМК ГБУЗ «Городская больница №2-6, дир. АНО СПРКТ. E-mail: vetclinic@gmail.com

Шмонин Алексей Андреевич – канд. мед. наук, доц. каф. физических методов лечения и спортивной медицины ФПО, ассистент каф. неврологии ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова», мл. науч. сотр. ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А.Алмазова», невролог реабилитационного отделения для больных с ОНМК ГБУЗ «Городская больница №26». E-mail: langendorff@gmail.com.

Мельникова Елена Валентиновна – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии, проф. каф. физических методов лечения и спортивной медицины ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова», зам. глав. врача по неврологии, рук. сосудистого центра СПбГУЗ «Городская больница №26», гл. внештатный специалист по медицинской реабилитации МЗ РФ в СЗФО. E-mail: melnikovae2002@mail.ru.

Роль ранней поэтажной пластики дефекта черепа в реабилитации пациентов, перенесших декомпрессионную трепанацию черепа по поводу нетравматического внутричерепного кровоизлияния

В.А.Чипизубов^{✉1,2}, С.И.Петров¹

¹ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница». 664049, Россия, Иркутск, м/р Юбилейный, д. 100;

²ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздрава России. 664049, Россия, Иркутск, м/р Юбилейный, д. 100

✉ chipizubov neuro@mail.com

Декомпрессионная трепанация черепа в комплексном лечении нетравматических внутричерепных кровоизлияний, безусловно, играет значимую роль. В разных клиниках ее выполняют в 30–40% случаев повышения внутричерепного давления при различной цереброваскулярной патологии. Являясь по своей сути ургентным вмешательством, направленным на спасение жизни, оно влечет за собой целый ряд негативных последствий, снижает реабилитационный потенциал пациента. Поэтажная пластика дефекта костей черепа чаще выполняется отсроченно, через несколько месяцев. За 2013–2015 гг. декомпрессионная трепанация черепа ввиду неконтролируемого повышения внутричерепного давления нами выполнена 137 пациентам, из них 71 (группа исследования) – ранняя поэтажная пластика дефекта черепа в сроки от 6 до 17 дней, остальным пластика не выполнялась (группа контроля). Пациенты из обеих групп были оценены по ряду критериев, наибольшая разница отмечена в скорости восстановления уровня сознания, регресса афатических нарушений после проведенной пластической операции. Это подтверждено статистически при помощи функций регрессионного анализа. При этом тенденции восстановления пациентов вне зависимости от нозологии были схожими, что отмечено и при оценке по стандартным шкалам (Рэнкин, NIIHS, Ривермид, индекс Бартела).

Ключевые слова: дефект черепа, декомпрессионная трепанация, нетравматическое внутричерепное кровоизлияние, поэтажная пластика, гипертоническое кровоизлияние, мешотчатая аневризма, геморрагический инсульт.

Для цитирования: Чипизубов В.А., Петров С.И. Роль ранней поэтажной пластики дефекта черепа в реабилитации пациентов, перенесших декомпрессионную трепанацию черепа по поводу нетравматического внутричерепного кровоизлияния. Consilium Medicum. 2017; 19 (2): 40–43.

Original research

The role of early skeletal plastics of a skull defect in the rehabilitation of patients who underwent decompressive trepanation of the skull for nontraumatic intracranial hemorrhage

V.A.Chipizubov^{✉1,2}, S.I.Petrov¹

¹Irkutsk Orders "The Honour Sign" Regional Clinical Hospital. 664049, Russian Federation, Irkutsk, m/r Lubileinyi, d. 100;

²Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education. 664049, Russian Federation, Irkutsk, m/r Lubileinyi, d. 100

✉ chipizubov neuro@mail.com

Abstract

Decompressive trepanation of the skull in the complex treatment of non-traumatic intracranial hemorrhages certainly plays an important role. In different clinics it is performed in 30–40% of cases of increased intracranial pressure for various cerebrovascular pathologies. Being inherently urgent intervention aimed at saving lives, it entails a number of negative consequences, reduces the rehabilitation potential of the patient. The floor plastic of the defect of the bones of the skull is more often delayed, after a few months. For 2013–2015 years. Decompressive trepanation of the skull due to an uncontrolled increase in intracranial pressure, we performed 137 patients, 71 of them (study group) – early skeletal deformity of the skull defect in terms of 6 to 17 days, the rest of the plastic was not performed (control group). Patients from both groups were evaluated according to a number of criteria, the greatest difference was noted in the rate of recovery of the level of consciousness, regress of aphasic disorders after the plastic surgery. This is confirmed statistically by means of regression analysis functions. At the same time, the trends in patient recovery, regardless of nosology, were similar, as noted in the standard scales (Rankin, NIIHS, Rivermeade Barthel's index).

Key words: skull defect, decompressive trepanation, nontraumatic intracranial hemorrhage, floor plastic, hypertonic hemorrhage, saccular aneurysm, hemorrhagic stroke.

For citation: Chipizubov V.A., Petrov S.I. The role of early skeletal plastics of a skull defect in the rehabilitation of patients who underwent decompressive trepanation of the skull for nontraumatic intracranial hemorrhage. Consilium Medicum. 2017; 19 (2): 40–43.

Введение

На сегодняшний день лечение пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), бесспорно, является комплексной мультидисциплинарной проблемой, которая затрагивает целый ряд специалистов разного профиля: врачей скорой медицинской помощи, неврологов, анестезиологов-реаниматологов, нейрохирургов, реабилитологов, медицинских психологов, врачей лечебной физкультуры, физиотерапевтов, кардиологов, логопедов и т.д. Абсолютное большинство заболевших пер-

вично обследуются и наблюдаются у врачей-неврологов. Те пациенты, у кого диагностировано ОНМК по геморрагическому типу различной этиологии, учитывая действующие протоколы оказания медицинской помощи, должны быть консультированы нейрохирургом. При диагностировании сосудистой мальформации, формирования внутричерепной гематомы (ВМГ) такие пациенты зачастую требуют экстренной нейрохирургической помощи. К сожалению, как показывают и мировая практика, и наш опыт, в 30–40% клинических случаев приходится выполнять ши-

рокую декомпрессию трепанацию черепа (ДТЧ) с целью создания дополнительного резервного пространства для головного мозга и быстрого адекватного снижения внутричерепного давления (ВЧД). Являясь по своей сути ургентным вмешательством, направленным на спасение жизни, такая трепанация часто сама по себе тяжело переносится пациентом, влечет за собой целый ряд негативных последствий и осложнений. К ним можно отнести: пролапс вещества мозга в трепанационный дефект, вентрикуломегалию, латеральную дислокацию срединных структур мозга в ипсилатеральную сторону, формирование контралатеральных гигром и субдуральных гематом, ишемию кожного лоскута в зоне трепанационного окна и т.д. Кроме того, вмешательство значительно препятствует улучшениям в неврологическом статусе пострадавшего. Как показано в исследованиях зарубежных авторов [1], имеют место и церебральные гемодинамические нарушения локального и диффузного характера. В силу расстройства нормальных анатомо-топографических взаимоотношений снижается реабилитационный потенциал пациента, особенно на ранних сроках – в первые 3–4 нед после сосудистой катастрофы. На сегодняшний день не существует стандартов в отношении сроков проведения оперативного вмешательства таким больным с целью восстановления геометрии и функции оболочек головного мозга и черепа после нормализации ВЧД. Чаще пациенты после стабилизации состояния выписываются из стационара для продолжения комплексного консервативного лечения по месту проживания. Лишь спустя месяцы в части случаев они поступают в нейрохирургический стационар для проведения пластического вмешательства.

Некоторые авторы [2] указывают на изменения церебральной гемодинамики после проведения пластики дефекта черепа, что, по их мнению, имеет позитивный эффект и является непосредственным следствием проведенного вмешательства. Другие же [3, 4] отмечают на фоне положительных изменений в неврологическом статусе пациентов и возрастающее количество послеоперационных осложнений, таких как интракраниальные оболочечные гематомы, инфицирование. В то же время ряд исследователей [5] такой корреляции не находят, по их мнению, риск гнойно-септических осложнений после ранней пластики дефекта остается равным таковому при выполнении пластического вмешательства через несколько месяцев. Аналитические и статистические данные по этой проблеме в зарубежной и особенно отечественной литературе достаточно скудны и чаще касаются пациентов, оперированных первоначально по поводу черепно-мозговой травмы [4].

Цель нашей работы – показать возможность увеличения реабилитационного потенциала пациентов, перенесших ДТЧ по поводу ОНМК по геморрагическому типу различного генеза (гипертоническое внутричерепное кровоизлияние без сосудистых мальформаций, разрыв артериальных аневризм – АА и артериовенозной мальформации – АВМ) при проведении ранней поэтажной пластики (РПП) дефекта черепа при нормализации ВЧД (в рамках одной госпитализации). Для достижения цели были определены следующие задачи:

1. Сравнить и проанализировать динамику изменения сознания пациентов с ОНМК, которым выполнена ДТЧ, сформировав исследуемую группу (выполнялась ранняя пластика) и группу сравнения (пластика не выполнялась) в раннем реабилитационном периоде.
 2. Оценить динамику двигательного дефицита, афатических нарушений в данных группах.
 3. Сравнить способность пациентов в двух группах к самообслуживанию по общепринятым стандартным шкалам.
- Результаты исследования позволят в дальнейшем сформулировать единый подход для проведения РПП черепа для пациентов с ОНМК. Это имеет колоссальное значение,

так как воссоздание нормальных анатомо-топографических взаимоотношений головного мозга, его оболочек и черепа является самым ранним этапом реабилитации больного. Особенно это актуально в связи с тем, что многие проблемы более поздней реабилитации, преемственности в лечении таких пациентов, особенно в территориально труднодоступных районах, к сожалению, остаются до конца не решенными. Безусловно, такой подход в лечении позволит сэкономить и бюджетные средства, так как не потребует повторной госпитализации для проведения хирургического лечения в отсроченном периоде. Возможно, это позволит часть реабилитационных мероприятий перенести из стационара, поликлинического звена на дом, ведь опасность травматизации головного мозга, наружной ликвореи после поэтажной пластики минимальна.

Материалы и методы

Дифференцированный хирургический подход в лечении пациентов с ОНМК начал внедряться в нашей клинике с начала работы в рамках федеральной программы по профилактике, диагностике и лечению пациентов с ОНМК. В настоящей работе проанализированы данные за период с 01.01.2013 по 31.12.2015. За это время в нейрохирургическом отделении ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница» в остром периоде нетравматического кровоизлияния оперированы 284 больных. В 67 наблюдениях имело место гипертоническое кровоизлияние, 23 (34,3%) из них вследствие повышения ВЧД, не контролируемого консервативными методами лечения, была предпринята ДТЧ. В 191 случае – разрыв АА (ДТЧ выполнена 97 пациентам, 49,2%), в 26 – кровотечение из АВМ (ДТЧ выполнена 17 пациентам, 65,4%). Хирургическую декомпрессию проводили либо во время первичной операции, либо в качестве второго вмешательства в сроки от 1 до 3 сут. ВЧД контролировали интрапаренхиматозным датчиком ВЧД фирмы Codman.

В рамках каждой из нозологий (гипертоническое кровоизлияние – ГТК, кровоизлияние вследствие разрыва АА сосудов головного мозга, кровоизлияние вследствие разрыва АВМ) были сформированы 2 группы: 1-я (исследуемая) – пациентам после ДТЧ проводилась РПП дефекта черепа; 2-я (контрольная) – пластика не проводилась. Определение группы для каждого из пациентов осуществлялось случайно. Для включения в исследование состояния пациентов оценивалось по нескольким показателям.

Всего к 1-й группе пациентов с ГТК отнесены 12 человек, к 2-й – 11. Средний возраст в 1-й группе составил $56 \pm 4,3$ года. Распределение по полу: 6 женщин и 6 мужчин. Во всех случаях у пациентов была диагностирована сопутствующая патология – гипертоническая болезнь (2 или 3-я степень) в 100% случаев, сахарный диабет – 43%. Время от начала заболевания составило от 6 ч до 7 сут, в среднем $3,7 \pm 1,2$ сут. Уровень сознания на момент поступления, оцененный по шкале ком Глазго (ШКГ), – от 9 до 14 баллов, в среднем $11 \pm 1,4$ балла. ШКГ к моменту операции – от 8 до 14 баллов, в среднем $10,7 \pm 1,3$ балла. Двигательный дефицит – в 100% случаев отмечался разной степени выраженности контралатеральный гемипарез, оцененный в баллах от 1 до 4, в среднем $2,3 \pm 1,1$. В случае локализации геморрагического очага в левом полушарии у пациентов в 92,3% случаев отмечались афатические нарушения. Они были оценены следующим образом: 2 балла – тотальная афазия; 1 балл – парциальная (с преобладанием сенсорного либо моторного компонента); 0 баллов – отсутствие афазии. У 6 пациентов – 2 балла, у 5 – 1, у 1 – 0. Локализация ВМГ – область базальных ядер (внутренний и наружный членик бледного шара, путамен) и внутренней капсулы. Объем ВМГ – от 55 до 90 мл (по данным мультиспиральной компьютерной томографии головного мозга), в среднем $74,2 \pm 7,8$. Чувствительные нарушения оценивались следующим образом: 2 балла – гемиянестезия, 1 балл – гемипарестезия, 0 баллов – отсутствие нарушений. Так, у 7 паци-

ентов нарушения оценены в 2 балла, у 3 – в 1 балл, у 2 – в 0 баллов. Анизокория: 1 балл – есть, 0 баллов – нет. У 3 пациентов 1 балл, у 9 – 0 баллов. Индекс мобильности Ривермид – от 0 до 5, в среднем $3,1 \pm 1,1$, шкала Рэнкин – от 2 до 5 баллов, в среднем $3,5 \pm 1,2$. По шкале инсульта национального института здоровья (NIHSS) – от 11 до 29, в среднем $19 \pm 5,6$. Индекс Бартела – от 0 до 9, в среднем $4,1 \pm 2,5$. Уровень ВЧД на фоне медикаментозной коррекции до выполнения ДТЧ – от 23 до 34, в среднем $27 \pm 3,7$ мм рт. ст. Срок между ДТЧ и первичной пластикой – от 7 до 15 сут, в среднем $11,2 \pm 4,2$. По приведенным критериям 1 и 2-я группы были однородны, что статистически подтверждено при помощи непараметрического U-критерия для двух независимых выборок Манна–Уитни; $p < 0,05$.

Всего к 1-й группе пациентов с АА отнесены 50 человек, ко 2-й – 47. Средний возраст в 1-й группе составил $41 \pm 5,2$ года. Распределение по полу: 31 женщина и 19 мужчин. Во всех случаях у пациентов была диагностирована сопутствующая патология – гипертоническая болезнь (2 или 3-я степень) в 64% случаев, сахарный диабет – 19%. Время от начала заболевания составило от 3 ч до 7 сут, в среднем $1,7 \pm 1,1$ сут. Уровень сознания на момент поступления, оцененный по ШКГ, – от 9 до 14 баллов, в среднем $11 \pm 1,4$ балла. ШКГ к моменту операции – от 10 до 15 баллов, в среднем $12,7 \pm 1,1$ балла. Двигательный дефицит: в 35% случаев отмечался разной степени выраженности контралатеральный гемипарез, оцененный в баллах от 1 до 4, в среднем $2,1 \pm 1,2$. В остальных случаях двигательного дефицита не было. При локализации АА в левом полушарии у пациентов в 10% случаев отмечались афатические нарушения. Они были оценены следующим образом: 2 балла – тотальная афазия, 1 балл – парциальная (с преобладанием сенсорного либо моторного компонента), 0 баллов – отсутствие афазии. У 3 пациентов – 2 балла, у 2 – 1. Субарахноидальное кровоизлияние отмечено в 100% случаев. Выраженность его оценивали по шкале Fisher от 0 до 3-й степени. Так, 1-я степень была у 15 (30%) пациентов, 2-я – у 20 (40%), 3-я – у 15 (30%). Внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК) диагностировано у 8 человек. ВЖК оценивали по шкале Graeb. В 4 случаях ВЖК оценено в 7 баллов, в 3 – 5 баллов, в 1 – 8 баллов. Чувствительные нарушения. У 9 пациентов нарушения оценены в 1 балл, у остальных в 0 баллов. Анизокория: у 7 пациентов 1 балл, у остальных – 0. Индекс мобильности Ривермид – от 1 до 7, в среднем $5,2 \pm 1,3$, шкала Рэнкин – от 1 до 4 баллов, в среднем $2,3 \pm 1,1$. По шкале NIHSS – от 8 до 17, в среднем $12 \pm 3,2$. Индекс Бартела – от 5 до 18, в среднем $14,1 \pm 3,1$. Уровень ВЧД на фоне медикаментозной коррекции до выполнения ДТЧ – от 21 до 35, в среднем $28 \pm 3,1$ мм рт. ст. Срок между ДТЧ и первичной пластикой – от 9 до 17 сут, в среднем $14,2 \pm 2,9$. По приведенным критериям 1 и 2-я группы были однородны, что статистически подтверждено при помощи непараметрического U-критерия для двух независимых выборок Манна–Уитни; $p < 0,05$.

Всего к 1-й группе пациентов с АВМ отнесены 9 человек, ко 2-й – 8. Средний возраст в 1-й группе составил $38 \pm 3,7$ года. Распределение по полу: 5 женщин и 4 мужчины. У пациентов была диагностирована сопутствующая патология: гипертоническая болезнь (1, 2 или 3-я степень) в 27% случаев, сахарный диабет – 8%. Время от начала заболевания составило от 4,5 ч до 4 сут, в среднем $2,7 \pm 1,1$ сут. Уровень сознания на момент поступления, оцененный по ШКГ, – от 8 до 14 баллов, в среднем $10 \pm 1,3$ балла. ШКГ к моменту операции – от 9 до 14 баллов, в среднем $11,3 \pm 1,5$ балла. Двигательный дефицит выражался чаще в виде гемипареза (отмечен в 54% случаев), оцененный в баллах от 1 до 4, в среднем $1,9 \pm 1,3$. У 2 пациентов была отмечена афазия (локализация ВМГ в левом полушарии), оценена на 2 балла. Локализация ВМГ: в 5 случаях – теменная доля, в 2 – височная

доля слева, еще в 2 – лобная доля справа. Объем ВМГ – от 15 до 40 мл (по данным мультиспиральной компьютерной томографии головного мозга), в среднем $25,2 \pm 6,9$. Чувствительные нарушения диагностированы у 3 пациентов, оценены на 1 балл у 1 из них, 2 балла – у остальных 2. Анизокории отмечено не было. Индекс мобильности Ривермид – от 0 до 5, в среднем $3,4 \pm 1,3$, шкала Рэнкин – от 2 до 5 баллов, в среднем $2,9 \pm 1,3$. По шкале NIHSS – от 6 до 22, в среднем $11 \pm 4,7$. Индекс Бартела – от 2 до 15, в среднем $10,1 \pm 3,6$. Уровень ВЧД на фоне медикаментозной коррекции до выполнения ДТЧ – от 22 до 31, в среднем $25 \pm 3,1$ мм рт. ст. Срок между ДТЧ и первичной пластикой – от 6 до 12 сут, в среднем $8,7 \pm 3,2$.

Результаты и обсуждение

По приведенным критериям 1 и 2-я группы были однородны, что статистически подтверждено при помощи непараметрического U-критерия для двух независимых выборок Манна–Уитни; $p < 0,05$. Каждый из пациентов оценивался по приведенным выше критериям на 1, 3, 5, 7, 10, 15, 20, 25, 30-е сутки после проведения РПП. Группы сравнивались между собой попарно (1 и 2-я в рамках каждой из нозологий – ГтК, АА, АВМ). Для данной цели нами был использован дискриминантный анализ. Так, при анализе матрицы классификации было отмечено, что «перераспределение пациентов» между предсказанными классами по сравнению с наблюдаемыми всегда соответствовало группам, сформированным на основе выбранного метода лечения (ДТЧ либо ДТЧ с последующей РПП). Между ними такого явления не наблюдалось. Это, по нашему мнению, косвенно может говорить о том, что наблюдаемые тенденции в изменении состояния пациентов в исследуемых группах и группах контроля являются отличными друг от друга. Другими словами, динамика в состоянии пациентов, которым проведена РПП, действительно статистически значимо отличается от таковой во 2-й группе.

Чтобы оценить, как изменялось состояние пациентов в течение 30 дней в обеих группах, также был использован дискриминантный анализ, проанализированы квадраты расстояния Махаланобиса. Минимальными они были, как и предполагалось, между показателями первого (до РПП) и второго (1-е сутки после РПП) осмотров. Было статистически подтверждено, что в течение 1–15 дней разница в состоянии пациентов исследуемых групп и групп сравнения остается минимальной и меняется незначительно. Но начиная с осмотров на 15 и 20-е сутки отмечается возрастание степени различия. Общая характеристика для групп сравнения (пациенты с ДТЧ без РПП) – практически полное отсутствие статистически подтвержденной значимой динамики по оцениваемым критериям. Для исследуемых же групп в течение 3 и 4-й недель наблюдения отмечается улучшение состояния. Статистически значимые отличия получены в группе ГтК для: изменения уровня сознания – до РПП средний показатель был $10,7 \pm 1,3$ балла, после – $11,9 \pm 1,7$; афатических нарушений – у 3 пациентов афазия по-прежнему оценивалась в 2 балла, у 7 – в 1 (до РПП – у 5 человек), у 2 – 0 баллов (до РПП – у 1 человека). Наибольшие отличия квадратов Махаланобиса отмечены при оценке афазии на 25 и 30-е сутки. Также выявлены хоть и менее заметные, но статистически значимые различия и в динамике двигательных нарушений между 1 и 2-й группами к 30-м суткам наблюдения после РПП. Отчетливая положительная динамика прослеживается при анализе изменений индекса мобильности Ривермид, он оказался равным $4,0 \pm 1,2$ ($3,1 \pm 1,1$ до поэтажной пластики), по шкале Рэнкин – $3,9 \pm 1,1$ (до поэтажной пластики – $3,5 \pm 1,2$), по шкале NIHSS – $16 \pm 4,3$ (до поэтажной пластики – в среднем $19 \pm 5,6$), индекс Бартела – $5,2 \pm 2,5$ (до поэтажной пластики – $4,1 \pm 2,5$). При сравнении аналогичных показателей с использованием функций дискриминантного анализа было

выяснено, что значимой динамики во 2-й группе по упомянутым критериям не было.

Статистически значимые изменения в состоянии пациентов также отмечались в рамках других нозологий (АА и АВМ). Наиболее яркая динамика в сравнении с инициальным осмотром чаще отмечалась при осмотре на 25 и 30-е сутки наблюдения по следующим критериям: оценка сознания по ШКГ, афатические нарушения, индекс Ривермид, шкала Рэнкин, индекс Бартела.

Также, учитывая данные литературы [3, 4], мы проанализировали послеоперационные осложнения. Их уровень оказался в нашей серии статистически не отличим от такового при проведении пластики в отдаленном периоде и составил около 2–3%.

При сравнении динамики в состоянии пациентов в рамках всех трех нозологий в исследуемых группах отмечено, что статистически значимых отличий нет. Характер изменений от наблюдения к наблюдению также схож. Исходя из этого можно предположить, что выполнение РПП в большей степени влияет на общие механизмы церебрального саногенеза (изменение уровня сознания, восстановление адекватного цикла «сон–бодрствование»), а в значительно меньшей – на восстановление локальных функций (например, моторных зон коры головного мозга). В этом отношении интересно отметить наблюдаемую в ряде случаев положительную динамику афатических нарушений. Для объяснения наблюдаемых изменений, безусловно, нужны более обширный материал и более длительный срок наблюдения, дальнейшие патогистохимические, нейрофизиологические, функциональные магнитно-резонансные, гемодинамические и прочие исследования. К сожалению, на сегодняшний день многие пациенты после выписки из стационара исчезают из поля зрения врача ввиду отдаленности их проживания и других причин.

Заключение

РПП дефекта черепа у больных, которым была выполнена ДТЧ, создает условия для более быстрой и ранней реабилитации после перенесенного ОНМК. Возобновление анатомо-топографических взаимоотношений способствует более полному восстановлению сознания в раннем послеоперационном периоде. Учитывая сохраняющиеся проблемы преемственности в лечении этой группы больных, очень важным является восстановление защитной

отграничивающей функции черепной коробки и мозговых оболочек перед возвращением пациента домой или под контроль врача (чаще общей практики, а не невролога), особенно в отдаленных районах страны. Необходимо дальнейшее углубленное ретро- и проспективное исследование, целью которого станет определение оптимальных сроков выполнения операции с учетом возможных осложнений. Учитывая наш опыт, положительного ответа удавалось добиться, выполняя РПП максимально рано, но после отчетливой нормализации ВЧД в течение минимум 5 дней. Наблюдаемые общие тенденции в саногенезе пациентов с ГтК, АА и АВМ в остром периоде позволяют предположить возможность единого подхода к выполнению РПП таким больным. На сегодняшний день необходимо уточнение показаний и противопоказаний для ее проведения и в дальнейшем внедрение РПП в стандарт оказания медицинской помощи больным, перенесшим ОНМК, на федеральном уровне. Нельзя не отметить, что проведение РПП позволит избежать пациенту дополнительной госпитализации для проведения хирургического вмешательства, а бюджету – дополнительных затрат. Последний факт особенно актуален, учитывая современную экономическую конъюнктуру.

Литература/References

1. Kuo JR, Wang CC. Neurological improvement after cranioplasty – analysis by transcranial doppler ultrasonography. *J Clin Neurosci* 2004; 11 (5): 486–9.
2. Won YD, Yoo DS. Cranioplasty effect on the cerebral hemodynamics and cardiac function. *Acta Neu Rochir (Suppl.)* 2008; 102: 15–20.
3. Wachter D, Reineke K. Cranioplasty after decompressive hemicraniectomy: underestimated surgery-associated complications? *Clin Neurol Neurosurg* 2013; 115 (8): 1293–7. DOI: 10.1016/j.clineuro.2012.12.002. Epub 2012.
4. Paredes I, Castano-Leon AM. Cranioplasty after decompressive craniectomy. A prospective series analyzing complications and clinical improvement. *Neurocirugia (Astur)* 2015; 26 (3): 115–25. DOI: 10.1016/j.neucir.2014.10.001. Epub 2014.
5. Archavlis E, Carvi Y, Nievas M. The impact of timing of cranioplasty in patients with large cranial defects after decompressive hemicraniectomy. *Acta Neurochir (Wien)* 2012; 154 (6): 1055–62. DOI: 10.1007/s00701-012-1333-1. Epub 2012.
6. Piedra MP, Ragel BT. Timing of cranioplasty after decompressive craniectomy for ischemic or hemorrhagic stroke. *J Neurosurg* 2013; 118 (1): 109–14. DOI: 10.3171/2012.10.jns.121037. Epub 2012.
7. Winkler PA, Stummer W. The influence of cranioplasty on postural blood flow regulation, cerebrovascular reserve capacity, and cerebral glucose metabolism. *Neurosurg Focus* 2000; 8 (1): e9.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Чипизубов Василий Александрович – врач-нейрохирург нейрохирургического отделения ГБУЗ ИОКБ, врач-аспирант 3-го года обучения каф. неврологии и нейрохирургии ГБОУ ДПО ИГМАПО. E-mail: chipizubov_neuro@mail.com

Петров Сергей Иннокентьевич – канд. мед. наук, зав. нейрохирургическим отделением ГБУЗ ИОКБ, гл. внештат. нейрохирург Минздрава Иркутской области

Диагностическая ценность исследования цитохимической активности ферментов при наследственных митохондриальных болезнях

И.А.Казанцева, С.В.Котов, Е.В.Бородатая, О.П.Сидорова[✉], А.С.Котов

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

[✉]sidorovaop2008@rambler.ru

Обследованы 8 больных с наследственной неврологической митохондриальной патологией с помощью цитохимического анализа лимфоцитов в периферической крови. При этом оценивали активность 4 ферментов митохондрий, участвующих в углеводном обмене (лактатдегидрогеназа), обмене аминокислот (глутаматдегидрогеназа), жирных кислот (α -глицерофосфатдегидрогеназа), и II комплекса дыхательной цепи митохондрий (сукцинатдегидрогеназа). Также исследовали лактат в крови до еды и после нагрузки углеводами. У 3 больных с атрофией зрительных нервов Лебера показатели активности сукцинатдегидрогеназы и α -глицерофосфатдегидрогеназы были изменены. Уровень лактата в крови до еды был повышен, после нагрузки углеводами – в пределах нормальных значений. У пациентки с синдромом SANDO (sensory ataxia neuropathy, dysarthria, ophthalmoparesis – сенсорная атактическая невропатия, дизартрия и офтальмопарез) были изменены показатели активности сукцинатдегидрогеназы, α -глицерофосфатдегидрогеназы и глутаматдегидрогеназы. Уровень лактата в крови был повышен, после еды – более значительно. При синдроме MERRF (myoclonic epilepsy with ragged red fibers – миоклоническая эпилепсия с рваными красными мышечными волокнами) цитохимические показатели активности митохондриальных ферментов были тотально снижены. Лактат был повышен до и после еды. При синдроме PEOA3 (progressive external ophthalmoplegia with mitochondrial DNA deletions, autosomal dominant, 3 – прогрессирующая наружная офтальмоплегия с делециями митохондриальной ДНК, аутосомнодоминантная, тип 3) все цитохимические показатели активности митохондриальных ферментов были изменены. Лактат в крови до еды был повышен. При синдроме MELAS (mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes – митохондриальная энцефаломиопатия, лактатацидоз, инсультоподобные эпизоды) лактат в крови был увеличен. Изменена активность митохондриальных ферментов, кроме лактатдегидрогеназы. При синдроме Альперса–Гуттенлохера были изменены показатели глутаматдегидрогеназы и α -глицерофосфатдегидрогеназы. Лактат был повышен. Таким образом, используемый метод исследования цитохимической активности митохондриальных ферментов является эффективным для оценки ее нарушений.

Ключевые слова: митохондрии, сукцинатдегидрогеназа, α -глицерофосфатдегидрогеназа, глутаматдегидрогеназа, лактатдегидрогеназа, митохондриальные болезни, лактат.

Для цитирования: Казанцева И.А., Котов С.В., Бородатая Е.В. и др. Диагностическая ценность исследования цитохимической активности ферментов при наследственных митохондриальных болезнях. Consilium Medicum. 2017; 19 (2): 46–50.

Short survey

The diagnostic value of the study of the cytochemical activity of enzymes in hereditary mitochondrial diseases

I.A.Kazantseva, S.V.Kotov, E.V.Borodataya, O.P.Sidorova[✉], A.S.Kotov

M.F.Vladimirov Moscow Regional Research Clinical Institute. 129110, Russian Federation, Moscow, ul. Shchepkina, d. 61/2

[✉]sidorovaop2008@rambler.ru

Abstract

Examined in 8 patients with hereditary neurological mitochondrial disease. Through cytochemical analysis of lymphocytes in the peripheral blood, assessed the activity of 4 enzymes of mitochondria, involved in carbohydrate metabolism (lactate), metabolism of amino acids (glutaraldehydes), metabolism of fatty acids (α -glycerophosphorylcholine) and complex II of the respiratory chain of mitochondria (succinate dehydrogenase). Investigated the lactate in the blood before meals and after exercise carbohydrates. In 3 patients with optic atrophy of Leber three patients with optic atrophy of Leber, the activity rate of succinate dehydrogenase and α -glycerophosphorylcholine was changed. The level of lactate in the blood before meals were elevated after exercise with carbohydrates – in the normal range. The patient with the SANDO syndrome was changed, the activity rate of succinate dehydrogenase, α -glycerophosphate dehydrogenase and glutamate decarboxylase. The level of lactate in the blood were elevated after a meal significantly more. The syndrome MERRF cytochemical activity of mitochondrial enzymes have been totally reduced. Lactate was elevated before and after eating. The syndrome PEOA3 all cytochemical activity of mitochondrial enzymes was changed. Lactate in the blood before the food has been upgraded. The syndrome MELAS lactate in the blood was increased. Altered activity of mitochondrial enzymes except lactate dehydrogenase. The syndrome of Alpers–Huttenlocher was changed: the indexes of glutamate decarboxylase and α -glycerophosphate dehydrogenase. Lactate was elevated. Thus, the used method of investigation of the cytochemical activity of mitochondrial enzymes is effective for the evaluation of its violations.

Key words: mitochondria, succinate dehydrogenase, α -glycerophosphorylcholine, glutamate decarboxylase, lactate dehydrogenase, mitochondrial disease, lactate.

For citation: Kazantseva I.A., Kotov S.V., Borodataya E.V. et al. The diagnostic value of the study of the cytochemical activity of enzymes in hereditary mitochondrial diseases. Consilium Medicum. 2017; 19 (2): 46–50.

Митохондрии – клеточные органеллы, ответственные за энергетический обмен клеток. В митохондриях осуществляются 4 типа обмена: углеводный, жировой, в котором участвует карнитин, аминокислотный, а

также перенос электронов в цикле дыхательной цепи (окислительное фосфорилирование). В этом процессе участвуют 5 комплексов энзимов, большинство из них кодируется хромосомной ДНК, но 13 – ДНК митохонд-

рий. Центральная нервная система отличается высоким уровнем энергетического метаболизма, поэтому снижение внутриклеточной продукции аденозинтрифосфата и увеличение уровня глутамата сильнее по сравнению с другими органами и тканями сказывается на ее функционировании, что происходит при снижении эффективности окислительного фосфорилирования. Митохондриальные заболевания обусловлены генетическими дефектами, которые приводят к нарушениям тканевого дыхания. Митохондриальные болезни по типу наследования делят на 3 группы:

- 1) обусловленные мутациями митохондриальной ДНК (мДНК), передающиеся по наследству по митохондриальному типу;
- 2) обусловленные мутациями ядерной ДНК, наследуемые по аутосомно-рецессивному или аутосомно-доминантному типу;
- 3) обусловленные нарушением межгеномных сигнальных эффектов [1–3].

Наиболее частыми неврологическими митохондриальными болезнями являются синдром SANDO (sensory ataxia neuropathy, dysarthria, ophthalmoparesis – сенсорная атактическая невропатия, дизартрия и офтальмопарез), лейкоэнцефалопатия с преимущественным поражением ствола головного мозга, спинного мозга и повышенным лактатом, синдром MERRF (myoclonic epilepsy with ragged red fibers – миоклоническая эпилепсия с рваными красными мышечными волокнами), атрофия зрительных нервов Лебера.

Синдром SANDO – аутосомно-рецессивное заболевание. Является вариантом хронической прогрессирующей наружной офтальмоплегии. Отмечаются также сенсорная атактическая невропатия и дизартрия. Выявляются мутации в гене POLG, кодирующем каталитическую субъединицу мДНК-полимеразы. Ген расположен на хромосоме 15q25 группы. Заболевание относится к группе митохондриальных болезней, обусловленных мутацией ядерной ДНК [4, 5].

Лейкоэнцефалопатия с преимущественным поражением ствола головного мозга, спинного мозга и повышенным лактатом (leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and lactate elevation – LBSL) – митохондриальное наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. Ген болезни DARS2, который кодирует митохондриальную аспартил-тРНК-синтегазу, расположен на длинном плече хромосомы 1 (локус 1q25.1) [6].

Синдром MERRF относится к группе митохондриальных болезней, обусловленных мутацией в одном из ряда генов мДНК, что приводит к нарушениям белкового синтеза.

Наследственная оптическая невропатия Лебера, или атрофия зрительных нервов Лебера (АЗНЛ), – наследственное заболевание, обусловленное мутацией в одном из генов (MT-ND1, MT-ND4, MT-ND4L и MT-Nd6) мДНК, кодирующих белки, участвующие в окислительном фосфорилировании,

Синдром PEOA3 (progressive external ophthalmoplegia with mitochondrial DNA deletions, autosomal dominant, 3 – прогрессирующая наружная офтальмоплегия с делециями мДНК, аутосомнодоминантная, тип 3) – это миопатия из группы истощения (деплеции) мДНК. Наиболее характерны прогрессирующие птоз и наружная офтальмоплегия, слабость в скелетных мышцах. Тип наследования – аутосомно-доминантный.

Цель – изучить активность митохондриальных ферментов в лимфоцитах периферической крови цитохимическим методом.

Материал и методы

Обследованы 8 больных с наследственной неврологической митохондриальной патологией.

Для оценки тканевого дыхания (дыхательной цепи митохондрий) и других видов обмена в митохондриях проводили цитохимический анализ лимфоцитов в периферической крови, при этом оценивали активность 4 ферментов митохондрий, участвующих в углеводном обмене (лактатдегидрогеназа – ЛДГ), обмене аминокислот (глутаматдегидрогеназа – ГДГ), обмене жирных кислот (α -глицерофосфатдегидрогеназа – α -ГФДГ), и II комплекса дыхательной цепи митохондрий (сукцинатдегидрогеназа – СДГ) [7].

Использовали химические реактивы: фиксатор для мазков периферической крови (ацетон-трилон), цитохимические наборы для определения активности дегидрогеназ (ООО НПП «Поликом»), краситель для докрасивания ядер (метиловый зеленый). Оборудование: бинокулярный микроскоп (увеличение не менее 10×40), оснащенный объективом с водной иммерсией, водяной термостат, обеспечивающий поддержание температуры с точностью до 0,1°C, рН-метр.

Приводим краткое описание метода количественного цитохимического определения активности ферментов в клетках периферической крови. Реакции проводили на мазках крови, приготовленных на обезжиренных предметных стеклах. Мазки высушивали на воздухе при комнатной температуре в течение 10–15 мин. Постановка реакции включала 3 этапа: фиксацию мазков, реакцию для выявления активности ферментов, докраску ядер.

Фиксация препаратов проводилась в 60% растворе ацетона, насыщенном трилоном Б, при рН 5,2–5,4 при комнатной температуре в течение 30–40 с (для лимфоцитов). После фиксации препараты промывали дистиллированной водой и высушивали при комнатной температуре на воздухе. Состав инкубационной среды: на 40 мл фосфатного буфера 13 мг п-нитротетразолия фиолетового, 13 мг трилона Б, специфический субстрат для определенного фермента. Реакция проводилась при рН 7,3 и температуре 37°C в течение 60 мин в водном термостате.

После инкубации мазки промывали водой и погружали в насыщенный раствор метилового зеленого (ядерного красителя) на 15–20 с, после чего мазки вновь промывали и высушивали при комнатной температуре на воздухе.

Готовые мазки микроскопировали под водной иммерсией на микроскопе Микмед-6. Об активности фермента в клетке судили по количеству темно-фиолетовых гранул формазана, образовавшихся в процессе восстановления п-нитротетразолия фиолетового. Для определения активности фермента в популяции лимфоцитов подсчитывали количество гранул в 30–100 клетках. Ферментативная активность при использовании этого метода выражалась в условных единицах, соответствующих среднему числу гранул продукта цитохимической реакции – формазана.

Также определяли уровень лактата в крови до и после нагрузки углеводами.

Для выявления нарушений обмена веществ в митохондриях проведено обследование 8 пациентов с наследственной митохондриальной патологией (АЗНЛ – 3, синдром SANDO – 1, синдром MERRF – 1, синдром PEOA3 – 1, синдром MELAS – 1, синдром POLG1 – 1). Всем пациентам диагноз митохондриального заболевания был подтвержден в лаборатории ДНК-диагностики и биохимической лаборатории ФГБНУ «Медико-генетический научный центр».

Результаты

Демографические показатели обследованных пациентов представлены в табл. 1.

У всех 3 пациентов с АЗНЛ в неврологическом статусе были выявлены нарушения остроты зрения со снижением до 0,05–0,01, концентрическое сужение полей зрения, дру-

Пол	Возраст, лет	Диагноз
Муж	20	АЗНЛ
Муж	24	АЗНЛ
Муж	37	АЗНЛ
Жен	26	Синдром SANDO
Жен	25	Синдром MERRF
Жен	63	Митохондриальная миопатия [синдром PEOA3 из группы истощения (деплеции) митохондриальной ДНК]
Жен	19	Синдром MELAS
Жен	7	Митохондриальная энцефалопатия, обусловленная мутацией в гене POLG1 (синдром Альперса–Гуттенлохера)

Заболевание	СДГ	α -ГФДГ	ГДГ	ЛДГ
АЗНЛ	20,0	8,0	7,3	16,2
АЗНЛ	18,2	8,0	8,2	15,0
АЗНЛ	19,2	8,4	10,2	16,5
Синдром SANDO	22,2	6,87	6,4	16,2
Синдром MERRF	15,2	6,8	4,9	7,8
Синдром PEOA3	18,2	8,2	5,7	20,1
Синдром MELAS	18,0	8,8	8,1	16,1
Синдром Альперса–Гуттенлохера	20,2	8,4	4,9	11,6
Референсные значения в контрольной группе у взрослых	18,5–19	9–12	9–12	10–17
Референсные значения в контрольной группе у детей 5–12 лет	18,68–22,26	11,38–13,51	10,62–14,03	11,15–16,34

гих очаговых симптомов не отмечалось. При МРТ-обследовании у 1 пациента патологии выявлено не было, у 2 – единичные перивентрикулярные гиперинтенсивные очаги в режиме T2, не накапливающие контраст.

У пациентки с синдромом SANDO обнаружены когнитивные нарушения в виде отставания умственного развития, снижения памяти, сходящееся косоглазие, тремор, нарушения при выполнении координаторных проб, атаксия при ходьбе. При МРТ-исследовании – множественные гиперинтенсивные на T2-изображениях перивентрикулярные овалы диаметром 0,5–1,0 см в белом веществе обоих полушарий головного мозга, незначительное расширение ликворных пространств ствола мозга.

При синдроме MERRF у больной наряду с эпилепсией отмечались выраженные когнитивные нарушения. Заболевание началось в 19 лет с мышечных подергиваний. Через 2 года появились генерализованные судорожные припадки. Проведена молекулярная диагностика, выявлена гетероплазмия по мутации MT r-RNA-lys A8344G, у пробанда в 50%, у матери пробанда – в 40%. Обнаружена частая мутация A8344G в регионе, кодирующем транспортную РНК лизина. Больная принимает противосудорожную терапию. На магнитно-резонансной томограмме (МРТ) головного мозга – без патологических изменений. На электроэнцефалограмме выявлялись эпилептиформные изменения при гипервентиляции и фотостимуляции. У матери, ее 3 сестер, брата, дочери одной из сестер, бабушки и прабабушки по линии матери – такое же заболевание. В неврологическом статусе – мелкоразмашистые миоклонии в конечностях, снижена вибрационная чувствительность в пальцах стоп. В позе Ромберга при закрытии глаз падает. Пальцевосовую и пяточно-коленную пробы выполняет с интенцией. Когнитивные функции по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE) – 21 балл.

Больная митохондриальной миопатией [синдром PEOA3 из группы истощения (деплеции) мДНК] жаловалась на опускание век, двоение в глазах. Больна с 38 лет. У брата, сестры, отца, сына брата – такое же заболевание. В неврологическом статусе – птоз век, снижение ахилловых рефлексов, неустойчивость в позе Ромберга при отсутствии зрительного контроля, снижение вибрационной чувствительности в пальцах стоп. Когнитивные функции по шкале MMSE – 26 баллов. Нет повышения креатинфосфокиназы в крови. Лактат в крови до еды 1,2, после еды – 1,3 ммоль/л. При электромиографии круговой мышцы глаза декремента М-ответа не выявлено. При игольчатой электромиографии выявлены признаки первично-мышечного поражения. В₁₂ и фолиевая кислота в крови в пределах нормальных значений. При проведении ДНК-диагностики обнаружена мутация Ala359Thr в гетерозиготном состоянии в гене TWINKL, ответственном за возникновение синдрома PEOA3 OMIM 609286. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу. Относится к синдрому истощения (деплеции) мДНК. Синдром представлен гетерогенной группой заболеваний, обусловленной мутацией в 10 различных генах.

У больной 19 лет с синдромом MELAS были речевые нарушения. С 8 лет отмечались инсультоподобные эпизоды. С 19 лет появились эпилептические приступы. При осмотре отмечались моторная афазия, аграфия, алексия, акалькулия, правосторонний гемипарез, миопатический синдром.

У 1 больной диагностирована митохондриальная энцефалопатия, обусловленная мутацией в гене POLG1. Клиническая картина характеризовалась эпилептическими приступами, двусторонним полуптозом, сходящимся косоглазием, асимметрией носогубных складок, горизонтальным нистагмом, девиацией языка, наличием патоло-

гических кистевых рефлексов, диффузной мышечной гипотонией, оживлением сухожильных рефлексов и наличием патологического рефлекса Бабинского. Отмечались также хореоатетодный гиперкинез, гиперкинезы языка. На МРТ головного мозга выявлены симметричные очаги демиелинизации в области ствола, очаги лейкопатии перивентрикулярно в области задних рогов.

Результаты исследования активности митохондриальных ферментов (СДГ, α -ГФДГ, ГДГ, ЛДГ) в лимфоцитах периферической крови представлены в табл. 2.

Как представлено в табл. 2, при обследовании 3 больных с АЗНЛ у 2 уровень активности СДГ был повышен и у 1 – снижен. Активность α -ГФДГ была снижена у всех больных. Активность ГДГ оказалась сниженной у 2, у 1 – в пределах нормальных значений. Показатели ЛДГ были в пределах референсных значений. Уровень лактата в крови обследованных пациентов составил 2,3–2,9 ммоль/л до еды и 2,5–2,7 ммоль/л – после нагрузки углеводами при нормальном значении показателя 1,6 ммоль/л.

У пациентки с синдромом SANDO отмечены повышение уровня СДГ, снижение показателей активности α -ГФДГ и ГДГ, в то время как активность ЛДГ изменена не была. Лактат в крови до еды составил 2,2 ммоль/л, после еды – 3,1 ммоль/л.

При синдроме MERRF у пациентки цитохимические показатели активности митохондриальных ферментов были тотально снижены. Лактат до еды составил 2,6 ммоль/л, после еды – 3,9 ммоль/л. Следует отметить, что пациентка принимала противосудорожную терапию, которая была жизненно необходима, хотя эти препараты, как известно, снижают функцию митохондрий.

У пациентки с митохондриальной миопатией (синдром РЕОА3) показатель СДГ был снижен незначительно, уровень α -ГФДГ – умеренно, уровень ГДГ – существенно, в то время как показатель ЛДГ оказался повышенным. При этом уровень лактата в крови до еды был повышен до 2,1 ммоль/л. После еды он снижался до нормальных значений.

При синдроме MELAS лактат в крови натощак и после еды варьировал от 1,4 и 1,8 ммоль/л до 2,2 и 3,1 ммоль/л соответственно. При цитохимическом исследовании активности митохондриальных ферментов уровень СДГ, α -ГФДГ и ГДГ был снижен, а ЛДГ – в пределах нормальных значений.

У 1 пациентки с митохондриальной энцефалопатией, обусловленной мутацией в гене POLG1 (синдром Альперса-Гуттенлохера), цитохимические показатели активности митохондриальных ферментов были изменены: наиболее значительно был снижен показатель ГДГ (более чем в 2 раза по сравнению с нижней границей нормального значения), также был снижен уровень α -ГФДГ. Показатели СДГ и ЛДГ были в пределах нормальных значений. Лактат до еды в крови составил 1,4 ммоль/л, после еды он повысился до 2,6 ммоль/л.

Заключение

Диагностика митохондриальных заболеваний с неврологическими проявлениями сложна, поскольку клинические признаки вариабельны, а дополнительные исследования зачастую не дают дополнительной информации. Определенных биомаркеров митохондриальных болезней для практического применения нет. Исследование уровня креатинфосфокиназы в плазме крови у таких пациентов для подтверждения повреждения мышц малоинформативно, обнаруживается нормальный или умеренно повышенный до 5 раз относительно верхней границы нормы [8, 9]. Лактатацидоз является одним из кардинальных признаков дефекта тканевого дыхания, поэтому определение уровня лактата в плазме крови может быть показательным. Есть предположения о взаимосвязи между высоким

уровнем лактата и риском смерти пациентов [10, 11]. P.Chinnery [12] отмечает, что уровень лактата выше 3 ммоль/л в крови или выше 1,5 ммоль/л в спинномозговой жидкости натощак подтверждает диагноз митохондриального заболевания, однако меньшие показатели не отвергают этот диагноз. «Золотым стандартом» диагностики считают морфологическое исследование. Е.А.Николаева и соавт. [13] отметили, что основными морфологическими, энзиматическими и функциональными критериями служат: 1) «рваные» (шероховатые) красные волокна (RRF) в мышечной ткани в количестве более 2%; 2) наличие цитохромоксидаза-негативных волокон; 3) снижение активности комплексов дыхательной цепи ниже 20–30% от нормы. При этом авторы подчеркивают отсутствие данных показателей у ряда больных с митохондриальными болезнями. Ранее В.С.Сухоруков и соавт. [7, 14] продемонстрировали корреляции между результатами гистологических и цитохимических исследований у пациентов с митохондриальными заболеваниями.

В проведенном исследовании определяли метаболические нарушения при митохондриальной неврологической патологии. Показатель уровня лактата в крови был повышен у всех обследованных пациентов, при этом не было отмечено закономерности в увеличении лактата после нагрузки углеводами: в одних случаях показатель увеличивался, в других – уменьшался. Наиболее значительно после нагрузки углеводами уровень лактата в крови увеличился при синдроме MERRF. Показатели активности митохондриальных ферментов в лимфоцитах периферической крови также были наиболее изменены при синдроме MERRF, причем уровень всех исследованных ферментов был снижен. На 2-м месте по выраженности изменений активности митохондриальных ферментов оказался синдром SANDO, при котором выявлены компенсаторное повышение активности фермента дыхательной цепи митохондрий СДГ и снижение ферментов, участвующих в жировом обмене и обмене аминокислот. Менее выраженные изменения активности митохондриальных ферментов оказались при атрофии зрительных нервов Лебера, было отмечено как компенсаторное повышение активности СДГ, так и снижение активности ферментов, участвующих в жировом и аминокислотном обмене.

Таким образом, при наследственных митохондриальных заболеваниях с неврологическими нарушениями исследование показателей активности митохондриальных ферментов в лимфоцитах периферической крови в сочетании с исследованием уровня лактата натощак и после нагрузки глюкозой оказалось информативным и позволяет выявить степень функциональных нарушений, определить необходимость и направление коррекции метаболических нарушений.

Литература/References

1. Van Haute L, Pearce SF, Powell CA et al. Mitochondrial transcript maturation and its disorders. *J Inher Metab Dis* 2015; 38 (4): 655–80. DOI: 10.1007/s10545-015-9859-z
2. Bindoff LA, Engelsen BA. Mitochondrial diseases and epilepsy. *Epilepsia* 2012; 53 (Suppl. 4): 92–7. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03618.x
3. Schaefer AM, McFarland R, Blakely EL et al. Prevalence of mitochondrial DNA disease in adults. *Ann Neurol* 2008; 63 (1): 35–9.
4. Ropp PA, Copeland WC. Cloning and characterization of the human mitochondrial DNA polymerase, DNA polymerase gamma. *Genomics* 1996; 36 (3): 449–58.
5. Lecrenier N, Van Der Bruggen P, Foury F. Mitochondrial DNA polymerases from yeast to man: a new family of polymerases. *Gene* 1997; 185 (1): 147–52.
6. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Банин А.В. и др. Клинические проявления и молекулярно-генетическая диагностика лейкоэнцефалопатии с преимущественным поражением ствола мозга, спинного мозга и повышенным лактатом у детей. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2009; 109 (9): 16–22. / Mikhailova S.V., Zakharova E.Ju., Banin A.V. i dr. Klinicheskie proiavleniia i molekuliarno-geneticheskaia diagnostika leikoentsefalopatii s preimushchestvennym porazheniem stvola mozga, spinno-

- go mozga i povyshennym laktatom u detei. Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova. 2009; 109 (9): 16–22. [in Russian]
7. Сухоруков В.С. Проблемы диагностики митохондриальной недостаточности. Клинико-лабораторный консилиум. 2012; 42 (2): 41–7. / Sukhorukov V.S. Problemy diagnostiki mitokhondrial'noi nedostatochnosti. Kliniko-laboratornyi konsilium. 2012; 42 (2): 41–7. [in Russian]
 8. Van Adel BA, Tarnopolsky MA. Metabolicmyopathies: update 2009. J Clin Neuromuscul Dis 2009; 10 (3): 97–121. DOI: 10.1097/CND.0b013e3181903126
 9. Wang YX, Le WD. Progress in Diagnosing Mitochondrial Myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like Episodes. Chin Med J (Engl) 2015; 128 (13): 1820–5. DOI: 10.4103/0366-6999.159360
 10. Dindyal S, Mistry K, Angamuthu N et al. MELAS syndrome presenting as an acute surgical abdomen. Ann R Coll Surg Engl 2014; 96 (1): 101E–103E. DOI: 10.1308/003588414X13824511649733
 11. Yoshida T, Ouchi A, Miura D et al. MELAS and reversible vasoconstriction of the major cerebral arteries. Intern Med 2013; 52 (12): 1389–92.
 12. Chinnery PF. Mitochondrial disorders overview. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH et al., editors. Gene Reviews. Seattle (WA): University of Washington, 2014; p. 1–29.
 13. Николаева Е.А., Козина А.А., Леонтьева И.В. и др. Системное митохондриальное заболевание: проблема дифференциальной диагностики и лечения. Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 2012; 57 (4–2): 36–43. / Nikolaeva E.A., Kozina A.A., Leont'eva I.V. i dr. Sistemnoe mitokhondrial'noe zabolovanie: problema differentsial'noi diagnostiki i lecheniia. Ros. vestn. perinatologii i pediatrii. 2012; 57 (4–2): 36–43. [in Russian]
 14. Сухоруков В.С., Клейменова Н.В., Тозлиян Е.В. и др. Энергодефицитный диатез. Клинико-лабораторный консилиум. 2011; 40 (4): 44–9. / Sukhorukov V.S., Kleimenova N.V., Tozliian E.V. i dr. Energodefitsitnyi diatez. Kliniko-laboratornyi konsilium. 2011; 40 (4): 44–9. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Казанцева Ирина Александровна – д-р мед. наук, рук. патологоанатомического отд-ния ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского»

Котов Сергей Викторович – д-р мед. наук, рук. отд-ния неврологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского». E-mail: kotovSV@yandex.ru

Бородатая Елена Васильевна – канд. мед. наук, науч. сотр. патологоанатомического отд-ния ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского». E-mail: Elena.borodataya@gmail.com

Сидорова Ольга Петровна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния неврологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского». E-mail: sidorovaop2008@rambler.ru

Котов Алексей Сергеевич – д-р мед. наук, рук. отд-ния детской неврологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского». E-mail: alex-013@yandex.ru

Алкаптонурия у пациента с вертебрально-базиллярной недостаточностью: описание случая и обзор литературы

А.В.Сердюк^{✉1}, Е.А.Ковражкина¹, А.О.Кулькова²

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

²ГБУЗ «Городская клиническая больница №31» Департамента здравоохранения г. Москвы. 119415, Россия, Москва, ул. Лобачевского, д. 42

✉ aserdyuk@gmail

Алкаптонурия – редкое наследственное заболевание, проявляющееся нарушением обмена гомогентизиновой кислоты, отложением ее метаболитов в тканях и поражением разных органов и систем. У этого заболевания имеются облигатные признаки, позволяющие безошибочно поставить диагноз, однако часто диагностика алкаптонурии оказывается поздней. Приводим собственное наблюдение 75-летнего пациента.

Ключевые слова: алкаптонурия, охроноз, наблюдение из практики, гомогентизиновая кислота.

Для цитирования: Сердюк А.В., Ковражкина Е.А., Кулькова А.О. Алкаптонурия у пациента с вертебрально-базиллярной недостаточностью: описание случая и обзор литературы. Consilium Medicum. 2017; 19 (2): 51–55.

Case report

Alcaptonuria patient with vertebrobasilar insufficiency: case report and literature review

A.V.Serdiuk^{✉1}, E.A.Kovrazhkina¹, A.O.Kulkova²

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

²City Clinical Hospital №31 of the Department of Health of Moscow. 119415, Russian Federation, Moscow, ul. Lobachevskogo, d. 42

✉ aserdyuk@gmail

Abstract

Alcaptonuria is a rare hereditary disease, which manifests itself in violation homogentisic acid metabolism, deposition of its metabolites in tissues and lesions of various organs and systems. In this disease it is obligate symptoms, allowing error-free diagnosis, but often the diagnosis is late. Here is your own observation of 75-year-old patient.

Key words: alcaptonuria, ochronosis, observation of practice, alcapton.

For citation: Serdiuk A.V., Kovrazhkina E.A., Kulkova A.O. Alcaptonuria patient with vertebrobasilar insufficiency: case report and literature review. Consilium Medicum. 2017; 19 (2): 51–55.

Алкаптонурия – редкое генетическое заболевание с ауто-сомно-рецессивным типом наследования. В результате генной мутации в тканях накапливается гомогентизиновая кислота (ГГК). Характерным признаком является потемнение мочи, этот признак выявляется сразу после рождения больного. Прочие проявления заболевания, такие как отложение пигмента в соединительной ткани, темное окрашивание тканей (охроноз) и остеохондропатия, присоединяются позже, как правило, во взрослом возрасте [1, 2].

Описание и изучение алкаптонурии занимает особое место в истории медицины: в 1908 г. Арчибальд Гаррод на примере этого заболевания продемонстрировал теорию «врожденных ошибок метаболизма». Это было одно из первых заболеваний человека, для которого обнаружено рецессивное менделевское наследование. Мутация рецессивного гена вызывает недостаток гомогентизат-1,2-диоксигеназы – фермента, участвующего в расщеплении тирозина, в результате чего и происходит патологическое накопление ГГК. Все мутации в гене данного фермента приводят к развитию охроноза [2].

В мире частота встречаемости алкаптонурии варьирует и составляет 1 случай на 250 тыс. – 1 млн рождений. Наиболее часто это заболевание встречается в Словакии, Доминиканской Республике, Индии и Иордании. Самое большое число больных – в Словакии, где частота алкаптонурии составляет 1 случай на 19 тыс. населения. Анализ семей показал, что, как правило, больные живут в изолированных деревнях, т.е. высокий уровень заболеваемости связан, в основном, с так называемым «эффектом основа-

теля» (потеря генетической изменчивости в результате изоляции) [2, 3].

Алкаптонурию характеризует основная триада признаков: гомогентизинурия, охроноз и охронозная остеоартропатия. Симптомы присоединяются с увеличением возраста пациента, наиболее ранним признаком является обнаружение ГГК в моче. Потемнение мочи происходит из-за окисления ГГК до бензохинонуксусной кислоты – меланиноподобного полимера, который медленно окрашивает мочу в темный цвет [1]. Однако темная моча и темное окрашивание пеленок выявляются лишь у 21% пациентов с алкаптонурией в возрасте до 1 года. Концентрация ГГК в плазме больных колеблется в широких пределах, от 0,018 до 0,165 мМ (0,014–0,071 мкМ у людей, не страдающих алкаптонурией) [2]. Моча больных с алкаптонурией бывает темной сразу или окрашивается в темный цвет при стоянии, особенно четко – при защелачивании мочи [4].

Накопление бензохинонуксусной кислоты приводит к охронозу – сине-черному окрашиванию соединительной ткани [1]. Возникает коричневая пигментация склер между роговицей, внешним и внутренним углами глаз, отложение пигмента можно также увидеть в конъюнктиве и роговице. Пигментация не влияет на зрение. Наблюдается пигментация на ушном хряще и противозавитке уха – голубого, синего, серого, вплоть до черного цвета, хрящ утолщен и деформирован. Обызвествление ушного хряща можно выявить на рентгенограмме. Окрашивается (в серо-голубой, фиолетовый, вплоть до черного цвета) и кожа в областях крепления сухожилий, иногда окрашивание

можно выявить между большим и указательным пальцами. Пигмент также выделяется с ушной серой и потом, темные разводы можно заметить на одежде пациентов [2].

Третьим характерным признаком триады алкаптонурии является артрит [1]. Поражаются опорные крупные суставы – коленные, тазобедренные, а также плечевые. Развивается спондилопатия, дегенерация межпозвоночных дисков с последующей кальцификацией и слиянием тел позвонков. Картина может напоминать анкилозирующий спондилоартрит. Поражение позвоночника обычно дебютирует с поясничного отдела, позже страдают шейный и грудной отделы. Рентгенография крупных суставов показывает сужение суставной щели, субхондральные кисты и формирование остеофитов [1, 4]. Также развивается энтезопатия [4, 5].

Кроме указанной триады признаков для алкаптонурии характерны поражение сердца, формирование камней почек и простаты [1]. Отложение пигмента на стенках сердечных клапанов и кровеносных сосудов приводит к аортальному или митральному стенозу, реже – регургитации, в последующем развивается кальцификация клапанов. Чаще поражается аортальный клапан. В отличие от клапанных пороков другой этиологии у пациентов с алкаптонурией, как правило, нет обычных факторов сердечно-сосудистого риска [4]. Аортальный стеноз может потребовать замены клапана аорты [4, 6].

У 50% пациентов с алкаптонурией старше 64 лет выявлены камни в почках. Также у этих пациентов часто формируются камни простаты (в одном из исследований 8 из 27 мужчин в возрасте 31–60 лет с алкаптонурией имели камни простаты), что способствует рецидивирующим инфекциям и обструкции мочевыводящих путей [4, 7].

Мелкие суставы у больных с алкаптонурией практически не страдают. Алкаптонурия не вызывает когнитивных нарушений у пораженных пациентов, в большинстве случаев это заболевание не способствует и сокращению продолжительности жизни заболевших [4].

Как уже было сказано, представленность симптомов алкаптонурии нарастает с возрастом пациента. Охроноз, как правило, начинает проявляться после 30 лет, артрит – на третьей декаде жизни. Боль в нижней части спины в возрасте до 30 лет присутствует у 49% пациентов с алкаптонурией, в возрасте до 40 лет – у 94% больных [4, 8]. Артропатия при алкаптонурии, как правило, возникает раньше и протекает тяжелее у мужчин, чем у женщин. В возрасте 55 лет 50% больных требуется протезирование хотя бы одного сустава [4, 8]. Стеноз аортального клапана и дилатация аорты развиваются, как правило, на 6–7-м десятилетиях жизни [4, 9]. В детстве заболевание асимптоматично, но в ряде случаев первые проявления могут возникать на второй декаде жизни [10].

Диагностика алкаптонурии основана на обнаружении высокого содержания ГГК в моче. Используется метод хроматографической масс-спектрометрии. За 1 день пациенты с алкаптонурией экскретируют 1–8 г ГГК, здоровые субъекты за 24 ч экскретируют 20–30 мг ГГК [4]. Выявление ГГК в моче в сочетании с характерной триадой (гомогентизурия, охроноз, остеоартропатия) делает диагноз алкаптонурии достоверным.

Специфического лечения этого генетического заболевания в настоящее время нет. Лечат основные проявления заболевания: проводятся противоболевая терапия и физические методы лечения при спондилоартропатии, ограничение физической нагрузки на позвоночник и крупные суставы, исключение физического труда, тяжелых спортивных нагрузок с целью замедлить прогрессирование артрита, хирургическое лечение – протезирование суставов, клапанов сердца, удаление камней почек и простаты. Пациенты с алкаптонурией старше 40 лет должны пройти эхокардиографию, ультразвуковое исследование (УЗИ) почек, при необходимости – компьютерную томо-

графию (КТ) брюшной полости для выявления кардиальных и урологических осложнений заболевания [4].

В настоящее время для пациентов с алкаптонурией изучается потенциально эффективный препарат нитизинон – ингибитор 4-гидроксифенилирующей диоксигеназы – фермента, участвующего в синтезе ГГК. Нитизинон одобрен для лечения тирозинемии 1-го типа; при пероральном введении у пациентов с алкаптонурией он снижает уровень экскреции ГГК на 69%, но за счет повышения концентрации в плазме тирозина, что может приводить к неврологическим осложнениям, свойственным тирозинемии 3-го типа, и отложению кристаллов тирозина в роговице [4]. Положительное влияние нитизинона на дефект метаболизма при алкаптонурии показано на культурах клеток *in vitro* [11] и на мышечных моделях *in vivo* [12, 13], препарат тормозит развитие охроноза, но не способствует его обратному развитию [12]. В настоящее время проводятся и клинические испытания нитизинона [14, 15]. В недавнем небольшом (40 пациентов) многоцентровом исследовании Suitability Of Nitisinone In Alkaptonuria 1 (SONIA 1) протестированы эффективность (уменьшение экскреции ГГК с мочой) и хорошая переносимость нитизинона в диапазоне исследованных доз (1, 2, 4 и 8 мг), эффект дозозависим [15]. Попытки патогенетического лечения алкаптонурии, такие как ограничение фенилаланина и тирозина в пище, и назначение высоких доз аскорбиновой кислоты у пациентов с алкаптонурией не показали своей эффективности [4].

Алкаптонурия – аутосомно-рецессивное заболевание, у больного родителя 25% потомства имеют шанс заболеть, 50% станут бессимптомными носителями и 25% не получат патологического аллеля. Тестирование на наличие повышенной экскреции ГГК сибсов пораженных индивидуумов важно для ранней диагностики заболевания и вмешательства с целью предотвращения вторичных осложнений. Возможно тестирование на носительство мутации алкаптонурии беременных из группы риска (пренатальная диагностика) и родственников пациентов [4]. Дефектный ген гомогентизат-1,2-диоксигеназы (ГГД) картирован на хромосоме 3 – 3q21-q23 [16]. Обнаружено по крайней мере 130 патогенных мутаций в гене ГГД, находящихся в разных аллельных комбинациях [4, 16–18]. Не обнаружено никакой корреляции между типом патогенного варианта гена ГГД, тяжестью заболевания и количеством экскреции ГГК [4]. Четыре патогенных варианта (с.481G>A, с.457dup, с.808G>A и с.1111dup) составляют 80% всех патогенных вариантов, найденных в Словакии – стране с наиболее частой встречаемостью алкаптонурии (варианты «основателя»). Шесть других патогенных вариантов (с.688C>T, с.899T>G, с.174delA, с.16-1G>A, с.342 + 1G>A, с.140C>T) являются общими в других популяциях, но редко встречаются у словацкого населения [4, 16, 18]. Молекулярно-генетическое исследование для установления диагноза алкаптонурии у пробанда не требуется, для тестирования возможных носителей из группы риска необходима предварительная идентификация патогенных вариантов ГГД в семье [4].

Таким образом, алкаптонурия проявляется многосистемным поражением [1]. Помимо характерной «триады» (гомогентизурия, охроноз и остеоартропатия) у пациентов выявляются поражение сердца (преимущественно в форме аортального стеноза), камни в почках и простате. Представленность и выраженность симптомов нарастают с возрастом пациента, заболевание может дебютировать любым из описанных проявлений, в связи с чем диагноз алкаптонурии часто устанавливается только в зрелом или даже в пожилом возрасте. В литературе накапливается все больше описаний клинических случаев различных дебютов и течения заболевания. В частности описаны случаи установок диагноза алкаптонурии у взрослых пациентов, дебютировавшей с развития грыжи межпозвоночного диска в поясничном отделе [19], спондилогенной шейной

Рис. 1. Охроноз склер пациента М. с алкаптонурией: а – прокрашивание склеры внутреннего угла левого глаза; б – прокрашивание склеры наружного угла левого глаза; в – прокрашивание склеры наружного угла правого глаза; г – прокрашивание склеры внутреннего угла правого глаза.

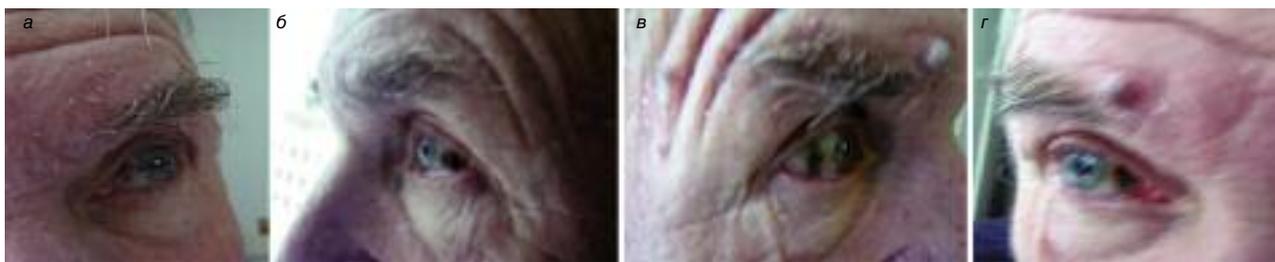


Рис. 2. Охроноз и деформация ушных раковин больного М. с алкаптонурией: а – прокрашивание левой ушной раковины; б – деформация правой ушной раковины.



Рис. 3. Темные разводы от пота на одежде больного М. с алкаптонурией.



миелопатии [20], торакальной миелопатии [21], деформирующих артрозов крупных суставов [22–24] и даже аортальным стенозом [25, 26]. Пациентов с алкаптонурией в связи с многосистемностью поражения, относительно поздним дебютом симптомов и схожестью проявлений этого заболевания с наиболее часто встречающимися формами ортопедической, ревматологической, кардиальной и урологической патологии возможно встретить в различных клинических ситуациях. С алкаптонурией и охронозом могут сталкиваться врачи разных специальностей [1]. Приводим собственное наблюдение такого больного.

Пациент М., 75 лет, поступил в неврологическое отделение ГБУЗ ГКБ №31 12.12.2016 с жалобами на несистемное головокружение, усиливающееся при перемене положения тела.

Анамнез заболевания: за 5 дней до поступления при повороте головы возникли описанные жалобы. За 3 ч до этого очищал дорожки от снега. В связи с сохраняющимся го-

ловокружением и появлением шаткости при ходьбе вызвал «скорую помощь», доставлен в стационар с диагнозом «синдром вертебрально-базилярной недостаточности».

Анамнез жизни: эпизоды головокружения у пациента возникают в течение последних 5 лет, примерно 1 раз в год, купировал их в стационаре в неврологическом отделении. Отмечает эпизодические подъемы артериального давления (АД), регулярно гипотензивную терапию не принимает.

Изменение внешнего вида в виде темного окрашивания склер и ушных раковин отмечает с молодого (примерно 30-летнего) возраста. С 27-летнего возраста отмечаются темные разводы на одежде от пота. В 40 лет почувствовал дискомфорт в коленных суставах, но до 60 лет вел активный образ жизни. В дальнейшем появились боль и ограничение движений в коленных суставах, в 2000 г. выставлен диагноз двустороннего гонартроза, предполагался посттравматический генез. В 50-летнем возрасте (в 1991 г.) появились сильные боли в пояснице, лечился по поводу остеохондроза позвоночника стационарно, занимался лечебной физкультурой, прибегал к приемам йоги для обезболивания. Через 2 года после появления выраженная боль исчезла, но позвоночник потерял подвижность. В 2001 г. на рентгенограмме грудного отдела позвоночника выявлены признаки анкилозирующего спондилоартроза, возникло подозрение на болезнь Бехтерева, впоследствии отвергнутое. В том же году возникло подозрение на болезнь Форестье, также не подтвердившееся. В 2007 г. оперирован по поводу деформирующего коксартроза, произведено эндопротезирование правого тазобедренного сустава. Через год – перелом правой бедренной кости при падении, остеосинтез пластиной. В 2013 г. – перелом левой бедренной кости, остеосинтез пластиной. В 2015 г. – эндопротезирование левого тазобедренного сустава. В 2015 г. появилась задержка мочеиспускания, установлен диагноз аденомы простаты, трансуретральная резекция предстательной железы не удалась из-за невозможности

Рис. 4. Выпрямление физиологических изгибов спины у пациента М. с алкаптонурией: а – вид сзади; б – вид сбоку слева; в – вид сбоку справа.



Рис. 5. Изменение цвета мочи больного М. с алкаптонурией при защелачивании и отстаивании (слева – порция мочи после отстаивания без защелачивания, справа – после защелачивания и отстаивания).



получить доступ (ограничение разведения бедер после эндопротезирования), установлена цистостома.

Наследственный анамнез: отец, старший брат и старшая сестра имели сходный с пациентом внешний вид и те же признаки заболевания – прокрашивание склер, поражение суставов нижних конечностей, ходили с дополнительной опорой на костыли. У старшего брата выполнено эндопротезирование коленного сустава. Умерли в преклонном возрасте, 70, 71 и 70 лет соответственно. Еще четверо сибсов пациента были здоровы. Дочь пациента 48 лет – здорова, два ее сына, 27 и 15 лет – здоровы.

Объективно при осмотре: состояние средней степени тяжести. Обращает на себя внимание коричневое прокрашивание участков склер у наружного и внутреннего угла обоих глаз (рис. 1), серо-голубое прокрашивание ушных раковин (рис. 2, а). Ушной хрящ уплотнен, утолщен и деформирован (рис. 2, б). На рубашке пациента имеются темные разводы в области подмышечных впадин (рис. 3). Выявлено уплощение физиологических изгибов позвоночника (рис. 4). Подвижность позвоночника ограничена во всех отделах. В шейном отделе – приведение подбородка к груди до 1 пальца, возможны небольшой наклон и поворот головы вправо, влево повороты и наклоны головы не-

возможны, невозможно запрокидывание головы. В поясничном отделе наклон вперед возможен до 45° от вертикали, наклоны вправо и влево ограничены, движение назад отсутствует. Анкилоз коленных суставов, в локтевых суставах – полный объем движений, плечевых – ограничен подъем рук выше горизонтальной линии.

Соматически – без особенностей. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритм правильный. АД при поступлении 150/70 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений 65 уд/мин. Живот мягкий, безболезненный. Цистостома.

Неврологический статус: менингеальных и общемозговых знаков нет. Черепные нервы интактны: зрачки равны; фотореакции сохранены; движения глаз не ограничены; нистагма нет; лицо симметрично; глотание и фонация не нарушены; язык по средней линии. Парезов нет. Сухожильные рефлексы живые, симметричные. Патологических знаков нет. Чувствительность не нарушена. Координаторные пробы выполняет четко. В позе Ромберга неустойчив, периодически отклоняется влево. Ходит с двумя костылями.

Дополнительные методы обследования: общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи – без патологии. Электрокардиография: синусовый ритм, без острой очаговой патологии миокарда. Рентгенография органов грудной клетки: легочные поля прозрачны, тень средостения не расширена, не смещена. КТ головного мозга: без патологии, признаков инсульта не обнаружено. УЗИ брахиоцефальных артерий (БЦА): признаки атеросклероза вневещерепных отделов БЦА со стенозом внутренней сонной артерии справа и слева (атеросклеротическая бляшка) низкой градации; деформация внутренней сонной артерии; непрямолинейность хода позвоночных артерий. УЗИ брюшной полости и почек: конкрементов в почках и мочеточниках не выявлено; чашечно-лоханочная система не расширена. УЗИ простаты: некалькулезная аденома предстательной железы.

Учитывая внешний вид пациента, семейный анамнез, наличие патологии суставов и позвоночника, предположен диагноз алкаптонурии. Взята качественная проба мочи на наличие метаболитов ГГК. После защелачивания и отстаивания в течение 24 ч выявлено темно-коричневое окрашивание мочи – проба положительная (рис. 5).

Диагноз: алкаптонурия с прогрессирующей дорсо- и артропатией. Хроническая недостаточность вертебрально-базиллярного кровообращения на фоне атеросклероза и де-

формирующего спондилоартроза. Артериальная гипертензия II стадии.

Проведено лечение гипотензивными и сосудистыми препаратами, антибиотикотерапия. За время пребывания в стационаре головокружение и шаткость регрессировали, со стороны опорно-двигательного аппарата – без изменений. Выписан 20.12.2016 в удовлетворительном состоянии. Для амбулаторного лечения назначены гипотензивная терапия и ацетилсалициловая кислота.

Обсуждение

В представленном случае выявлен псевдоминантный тип наследования аутосомно-рецессивного заболевания детьми больного (отца) и носителя рецессивного гена заболевания (матери): у 2 мальчиков и 1 девочки из 7 детей болезнь проявилась. Не исключено дальнейшее родство родителей больного: известно, что прадед отца был родом из деревни, где родилась мать пациента.

Диагностика алкаптонурии не вызывает затруднений при выявлении охроноза, проявляющегося к 30 годам, тем более что поражение суставов позвоночника и конечностей проявляется позже (после 40 лет) и позволяет вести активный образ жизни (наш пациент ездил на велосипеде до 60 лет). В дальнейшем болезнь ухудшает качество жизни, но не продолжительность ее. В описанном случае не отмечается образования камней в почках, предстательной железе и значительного поражения интимы БЦА и клапанов сердца.

Однако схожесть клинического проявления дорсопатии при алкаптонурии, болезни Бехтерева и болезни Форестье приводит к необходимости дифференцирования этих 3 заболеваний. Болезнь Бехтерева, также имеющая наследственный анамнез, манифестирует в возрасте до 30 лет, как правило, симптомами поражения глаз и сакроилеитом с последующим развитием анкилозирующего спондилоартрита и возможным присоединением артритов крупных суставов. На рентгенограммах присутствуют поражение унковертебральных суставов позвоночника и оссификация связок, как при алкаптонурии, но высота межпозвоночных дисков при этом не снижается, сами диски могут замещаться губчатой костной тканью. Болезнь Форестье (анкилозирующий гиперостоз) проявляется после 50 лет тугоподвижностью с умеренной болью чаще в грудном отделе позвоночника из-за образования очагов гиперостоза на передней поверхности тел позвонков, возможны очаги гиперостоза в связках и сухожилиях вне позвоночника. Через 10 лет от начала заболевания (как у нашего пациента) рентгенологическая картина не вызывает диагностических затруднений (массивные костные напластования на уровне передней продольной связки, огибающие межпозвоночные диски и сросшиеся между собой выросты тел позвонков, неоартрозы, отсутствие признаков поражения фасеточных суставов).

Представленный случай демонстрирует позднюю диагностику алкаптонурии у пациента с охронозом, поражением суставов и позвоночника, отсутствием соматических проявлений заболевания и псевдоминантным типом наследования.

Литература/Rreferences

- Кузин А.В. Алкаптонурия в практике интерниста. *Consilium Medicum*. 2007; 9 (2): 5–6. / Kuzin A.V. Alkaptonuria v praktike internista. *Consilium Medicum*. 2007; 9 (2): 5–6. [in Russian]
- Mistry JB, Bukhari M, Taylor AM. Alkaptonuria. *Rare Dis* 2013; 1: e27475. DOI: 10.4161/rdis.27475
- Srsen S, Müller CR, Fregin A, Srsnova K. Alkaptonuria in Slovakia: thirty-two years of research on phenotype and genotype. *Mol Genet Metab* 2002; 75 (4): 353–9.
- Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH et al. Gene Reviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington; p. 1993–2016.
- Gil JA, Wawrzynski J, Waryasz GR. Orthopedic manifestations of ochronosis: pathophysiology, presentation, diagnosis, and management. *Am J Med* 2016; 129 (5): 536.e1–6. DOI: 10.1016/j.amjmed.2016.01.010
- Lok ZS, Goldstein J, Smith JA. Alkaptonuria-associated aortic stenosis. *J Card Surg* 2013; 28 (4): 417–20. DOI: 10.1111/jocs.12129
- Wolff F, Biau I, Koopmansch C et al. Renal and prostate stones composition in alkaptonuria: a case report. *Clin Nephrol* 2015; 84 (6): 339–42. DOI: 10.5414/CN108608
- Phornphutkul C, Introne WJ, Perry MB et al. Natural history of alkaptonuria. *N Engl J Med* 2002; 347: 2111–21.
- Hannoush H, Introne WJ, Chen MY et al. Aortic stenosis and vascular calcifications in alkaptonuria. *Mol Genet Metab* 2012; 105: 198–202.
- Arnoux JB, Le Quan Sang KH, Brassier A et al. Old treatments for new insights and strategies: proposed management in adults and children with alkaptonuria. *J Inher Metab Dis* 2015; 38 (5): 791–6. DOI: 10.1007/s10545-015-9844-6
- Mistry JB, Jackson DJ, Bukhari M, Taylor AM. Osteoarticular cells tolerate short-term exposure to nitisinone-implications in alkaptonuria. *Clin Rheumatol* 2016; 35 (2): 513–6. DOI: 10.1007/s10067-015-2983-1
- Preston AJ, Keenan CM, Sutherland H et al. Ochrochoticosteoarthropathy in a mouse model of alkaptonuria, and its inhibition by nitisinone. *Ann Rheum Dis* 2014; 73 (1): 284–9. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202878
- Keenan CM, Preston AJ, Sutherland H et al. Nitisinone arrests but does not reverse ochronosis in alkaptonuric mice. *JIMD Rep* 2015; 24: 45–50. DOI: 10.1007/8904_2015_437
- Gertsman I, Barshop BA, Panyard-Davis J et al. Metabolic effects of increasing doses of nitisinone in the treatment of alkaptonuria. *JIMD Rep* 2015; 24: 13–20. DOI: 10.1007/8904_2014_403
- Ranganath LR, Milan AM, Hughes AT et al. Suitability Of Nitisinone In Alkaptonuria 1 (SONIA 1): an international, multicentre, randomised, open-label, no-treatment controlled, parallel-group, dose-response study to investigate the effect of once daily nitisinone on 24-h urinary homogentisic acid excretion in patients with alkaptonuria after 4 weeks of treatment. *Ann Rheum Dis* 2016; 75 (2): 362–7. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206033
- Zatkova A, Sedlackova T, Radvansky J et al. Identification of 11 novel homogentisate 1,2-dioxygenase variants in alkaptonuria patients and establishment of a novel LOVD-based HGD mutation database. *JIMD Rep* 2012; 4: 55–65. DOI: 10.1007/8904_2011_68
- Zouheir Habbal M, Bou-Assi T, Zhu J et al. First report of a deletion encompassing an entire exon in the homogentisate 1,2-dioxygenase gene causing alkaptonuria. *PLoS One* 2014; 9 (9): e106948. DOI: 10.1371/journal.pone.0106948
- Li H, Zhang K, Xu Q et al. Two novel mutations in the homogentisate-1,2-dioxygenase gene identified in Chinese Han child with alkaptonuria. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2015; 28 (3–4): 453–6. DOI: 10.1515/jpem-2014-0122
- Kalevski SK, Haritonov DG, Peev NA. Alkaptonuria with lumbar disc prolapse: case study and review of the literature. *Spine J* 2007; 7 (4): 495–8.
- Li N, Tian W, Yuan Q, He D. Cervical spondylolytic myelopathy due to the ochrochoticarthropathy of the cervical spine. *J Korean Neurosurg Soc* 2016; 59 (1): 65–8. DOI: 10.3340/jkns.2016.59.1.65
- Akeda K, Kasai Y, Kawakita E et al. Thoracic myelopathy with alkaptonuria. *Spine (Phila Pa 1976)* 2008; 33 (2): E62. DOI: 10.1097/BRS.0b013e31816046ea
- Raaijmakers M, Steenbrugge F, Dierickx C. Ochrochosis, arthroscopy of a black knee: a case report and review of the literature. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2008; 16 (2): 182–4.
- Близнюков В.В., Коваленко А.Н., Румакин В.П. Вторичный деформирующий гонартроз на фоне охроноза (случай из клинической практики). *Травматология и ортопедия России*. 2013; 2: 111–5. / Blizniukov V.V., Kovalenko A.N., Rumakin V.P. Vtorichnyi deformiruiushchii gonartroz na fone okhronoza (sluchai iz klinicheskoi praktiki). *Travmatologija i ortopedija Rossii*. 2013; 2: 111–5. [in Russian]
- Шоловалов В.М., Исмаилов Х.Г., Маздыков А.Ф. и др. Опыт тотального эндопротезирования при вторичном артрозе на фоне алкаптонурического охроноза. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2011; 3: 230–3. / Shapovalov V.M., Ismailov Kh.G., Mazdykov A.F. i dr. Opyt total'nogo endoprotezirovaniia pri vtorichnom artroze na fone alkaptonuricheskogo okhronoza. *Profilakticheskaja i klinicheskaja meditsina*. 2011; 3: 230–3. [in Russian]
- Барсуков А.В., Багаева З.В., Свеклина Т.С. и др. Аортальный стеноз алкаптонурического генеза. *Кардиология*. 2010; 5: 92–5. / Barsukov A.V., Bagaeva Z.V., Sveklina T.S. i dr. Aortal'nyi stenoz alkaptonuricheskogo geneza. *Kardiologija*. 2010; 5: 92–5. [in Russian]
- Steger CM. Aortic valve ochronosis: a rare manifestation of alkaptonuria. *BMJ Case Rep* 2011; 2011: bcr0420114119. DOI: 10.1136/bcr.04.2011.4119

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сердюк Анна Владимировна – канд. мед. наук, ассистент каф. фундаментальной и клинической неврологии, нейрохирургии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: aserdyuk@gmail.com

Ковражкина Елена Анатольевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. НИИ инсульта ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

Кулькова Анастасия Олеговна – врач-невролог отделения оказания помощи больным с инсультом ГБУЗ ГКБ №31

Динамика сосудистой реактивности у пациентов со смешанной энцефалопатией

Е.С.Акарачкова^{1,2}, М.С.Дулаева², Л.Р.Кадырова³, К.С.Керимова⁴, О.В.Котова¹, Д.И.Лебедева⁵, И.А.Радченко⁶, Е.В.Травникова⁷

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

²АНО МО «Стресс под контролем». 115573, Россия, Москва, ул. Мусы Джалиля, д. 40, кв. 10;

³Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. 420012, Россия, Казань, ул. Муштари, д. 11;

⁴ЛФК ООО «МедиСпа». 117420, Россия, Москва, ул. Наметкина, д. 6, корп. 1;

⁵ГАУЗ ТО «Областной лечебно-реабилитационный центр». 625048, Россия, Тюмень, ул. Щорса, д. 11/2;

⁶ООО «ДжиЭль Мед». 119180, Россия, Москва, ул. Малая Полянка, д. 2;

⁷Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ. 119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, 82, стр. 1

✉ nevrorus@mail.ru

На модели мозгового энергодифицита – энцефалопатии смешанного генеза – продемонстрирована динамика сосудистой реактивности (СР) и мозгового метаболизма в разных функциональных состояниях. Результаты исследования показали, что сохранный уровень СР является хорошим прогностическим признаком: чем выше СР у пациентов с энцефалопатией, тем меньше степень гипоперфузии мозговой ткани и, следовательно, лучше прогноз при проведении стандартной сосудистой ноотропной терапии. Ацетазоламид способствует изменению СР и повышению эффективности проводимой терапии на этом фоне.

Ключевые слова: энцефалопатия, сосудистая реактивность, Диакарб, ацетазоламид.

Для цитирования: Акарачкова Е.С., Дулаева М.С., Кадырова Л.Р. и др. Динамика сосудистой реактивности у пациентов со смешанной энцефалопатией. Consilium Medicum. 2017; 19 (2): 56–59.

Short survey

Dynamics of vascular reactivity in patients with mixed encephalopathy

Е.С.Акарачкова^{1,2}, М.С.Дулаева², Л.Р.Кадырова³, К.С.Керимова⁴, О.В.Котова¹, Д.И.Лебедева⁵, И.А.Радченко⁶, Е.В.Травникова⁷

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;

²International Society of Stress "Stress under Control". 115573, Russian Federation, Moscow, ul. Musy Dzhaliilia, d. 40, kv. 10;

³Kazan State Medical Academy – a branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 420012, Russian Federation, Kazan, ul. Mushtari, d. 11;

⁴MediSpa. 117420, Russian Federation, Moscow, ul. Nametkina, d. 6, corp. 1;

⁵Regional Treatment and Rehabilitation Center. 625048, Russian Federation, Tyumen, ul. Shchorsa, d. 11/2;

⁶Longevity and Beauty Residence GLMED. 119180, Russian Federation, Moscow, ul. Malaia Polianka, d. 2;

⁷Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration. 119571, Russian Federation, Moscow, pr-t Vernadskogo, 82, str. 1

✉ nevrorus@mail.ru

Abstract

On the model of cerebral energy deficit – encephalopathy of mixed origin – the dynamics of vascular reactivity (VA) and brain metabolism in different functional states is demonstrated. The results showed that VA preserved level is a good predictor of the higher VA patients with encephalopathy, the less brain tissue hypoperfusion and thus better prognosis after standard nootropic vascular therapy. Acetazolamide helps to change the VA and effectiveness of the therapy against this background.

Key words: encephalopathy, vascular reactivity, Diacarb, acetazolamide.

For citation: Akarachkova E.S., Dulaeva M.S., Kadyrova L.R. et al. Dynamics of vascular reactivity in patients with mixed encephalopathy. Consilium Medicum. 2017; 19 (2): 56–59.

Нарушения энергетического обмена и трансмембранного транспорта являются универсальными патогенетическими механизмами поражения нервной системы [1, 2] и лежат в основе развития многих неврологических заболеваний (болезни Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза, при черепно-мозговой травме – ЧМТ, инсультах и т.д.). Одной из важных причин, приводящих к изменению метаболизма нервной ткани, является нарушение динамических взаимоотношений между тканью головного мозга, спинномозговой жидкостью и кровью. Функциональное несоответствие между энергетическими потребностями нейронов и возможностями энергообеспечения приводит к повреждению клеток. В настоящее время к современным методам исследования энергетиче-

ского обмена мозга относятся позитронная эмиссионная томография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, измерение локального мозгового кровотока с помощью изотопного клиренса, исследование уровня постоянного потенциала (УПП). В отличие от других методик оценка УПП проводится без применения контрастных веществ [3].

УПП формируется за счет медленной составляющей биоэлектрической активности и отражает энергетическое состояние и метаболизм мозга. Сосуды мозга и их взаимоотношения с окружающими тканями являются основным источником медленно-волновой биоэлектрической активности. Величина разности потенциалов на границе гематоэнцефалического и гистогематического барьеров зави-

сит от концентрации ионов H^+ внутри сосуда, причем при закислении крови положительный потенциал на внешней стороне сосуда увеличивается, а на внутренней – уменьшается. Увеличение разницы потенциалов наблюдается при усилении энергетического метаболизма, когда в сосудах (венах и капиллярах) накапливаются кислые продукты обмена, уровень кислотности (рН) оттекающей от мозга крови снижается и УПП на поверхности головы увеличивается. Это может наблюдаться при повышении мозговой активности, когда усиливается поступление в кровь кислых продуктов энергообмена, а также в других случаях ацидоза крови, оттекающей от мозга (например, ишемии мозга). Рост УПП по отношению к фоновому уровню указывает на снижение рН в крови, что в норме связано с повышением энергетического обмена и функциональной активности этого отдела мозга. При церебральной патологии рост УПП отражает степень ацидоза различного генеза. Наиболее информативными отведениями для оценки состояния энергетического обмена мозговой ткани являются локальный УПП в лобном отведении (в норме он отражает интенсивность энергетических процессов в лобных областях головы относительно среднего уровня церебрального энергообмена) [3].

УПП регистрируют в состоянии спокойного расслабленного бодрствования и при функциональных пробах. В качестве таких проб могут выступать гипервентиляция, а также фармакологические воздействия. Функциональные пробы позволяют оценить энергетические резервы головного мозга, его способность переносить нагрузку. УПП в покое и под влиянием функциональных проб дает полную картину текущего энергетического состояния мозга человека и его реакцию как на нагрузочные тесты, так и на другие виды воздействий.

Произвольная дозированная гипервентиляция (глубокое и ритмичное дыхание в течение 3 мин) является удобной моделью для изучения процессов, которые приводят к нарушению гомеостаза у здоровых и больных людей. При гипервентиляции вследствие гипоксии возникает вазоконстрикция мозговых и экстракраниальных сосудов головы. В результате этого развивается гипоксия тканей мозга, приводящая к изменениям нейрональной активности и церебрального энергетического метаболизма с развитием лактоацидоза [4].

Под влиянием гипервентиляции наблюдаются закономерные изменения УПП, которые в большинстве случаев имеют позитивную направленность, обусловленную ацидозом тканей головы. Изменения УПП при гипервентиляции отражают реактивность нервной и сосудистой систем по отношению к гипоксии. У пациентов с ишемическим и посттравматическим поражением головного мозга имеет место изменение церебральной перфузии. Гипоперфузия приводит к снижению аэробного обмена глюкозы. Анаэробный метаболизм глюкозы компенсаторно усиливается, вследствие чего накапливается лактат и снижается интранейрональный рН. Ацидоз вызывает вторичные нарушения работы дыхательной цепи митохондрий, при которых так же, как и при первичных дефектах дыхательной цепи, образуются свободные радикалы кислорода, нарастает окислительный стресс, повреждающий нервные и глиальные клетки, поэтому наблюдается повышенный УПП мозга. При ишемии мозга, как и при ЧМТ, имеют место снижение рН [5] и повышение УПП [3].

Изменение УПП под влиянием фармакологических препаратов (особенно влияющих на метаболизм и сосудистую реактивность – СР мозга) позволяет оценить эффективность и прогноз назначаемого лечения. В качестве примера подобного воздействия может служить фармакологическая нагрузка ацетазоламидом (Диакарбом). Ацетазоламид не только вызывает метаболический ацидоз, реализующийся через ингибирование карбоангидразы в почках, но

Функциональное состояние	1-я группа (реактивная), n=14	2-я группа (ригидная), n=16
Исходно в покое	9,3±5,1	14,4±7,2 [#]
Гипервентиляция	12±5,9 [↑]	14±6,7
Гипервентиляция на фоне Диакарба	15±8 ^{↑*}	13,3±5,2

Примечание: [↑] – достоверный прирост УПП на фоне нагрузки Диакарбом ($p<0,05$); [#] достоверные отличия между группами ($p<0,05$); * достоверные отличия внутри каждой группы ($p<0,05$).

Показатель	1-я группа (реактивная), n=14	2-я группа (ригидная), n=16
<i>Количество ошибок по тесту «Лица»</i>		
Исходно	7,8±2,9	14,6±8,3 [#]
После фармакологической нагрузки	2±1 [↓]	10,3±5,1 ^{↓#}
<i>По тесту MMSE, баллы</i>		
Исходно	26±3,5	27,6±4,7
После фармакологической нагрузки	28,8±1,8 [↑]	27,3±5

Примечание: ^{↓/↑} – достоверные изменения на фоне нагрузки Диакарбом ($p<0,05$); [#] достоверные отличия между группами ($p<0,05$).

также улучшает вентиляцию через тканевый респираторный ацидоз, улучшает качество сна благодаря ингибированию карбоангидразы в каротидном стволе, оказывает диуретический эффект, кроме того, ацетазоламид – стабилизатор возбудимости мембран. Респираторный эффект Диакарба активно используется у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на фоне артериальной гипертензии и сердечной недостаточности. Применение методики суточного мониторинга артериального давления (АД) показало, что у пациентов, получающих Диакарб, быстрее нормализуется суточный профиль АД – важнейший прогностический показатель у больных с декомпенсацией мозгового кровообращения [6].

Также были проведены исследования, которые показали, что у препарата есть ярко выраженные свойства по изменению реактивности сосудистой стенки. Один из наиболее значимых физиологических и клинических эффектов препарата – способность быстро увеличивать скорость церебрального кровотока при внутривенном введении [2]. Ангиографические исследования, проведенные в 1990-х годах, показали, что через 3 мин после внутривенной инъекции 1000 мг ацетазоламида скорость церебрального кровотока возрастает на 50%, а через 20 мин – на 60% по сравнению с исходным, без изменения при этом уровня церебральной оксигенации [1, 7]. Этот эффект быстрой дилатации церебральных сосудов используют для оценки гемодинамической значимости стеноза или окклюзии артерий у пациентов с патологией интра- и экстракраниальных артерий [8].

Целью настоящей работы стало определение направленности изменений СР и мозгового метаболизма с последующей оценкой прогноза течения заболевания и подбора лечения.

Материал

Нами были обследованы 30 пациентов (10 мужчин и 20 женщин) со смешанной энцефалопатией. Средний возраст больных составил 47±12 лет, длительность заболевания – 5±1,3 года.

Методы

1. Оценивалась СР по динамике показателя УПП в лобных отведениях в состоянии покоя, при предъявлении 3-минутной гипервентиляции и после фармакологической нагрузки Диакарбом в дозировке 500 мг однократно (что соответствует суточной терапевтической дозе препарата).

2. Параллельно проводился анализ динамики количества ошибок при выполнении теста на внимание и память «Лица» [9] и показателя теста MMSE (Mini-Mental State Examination – мини-исследование психического статуса) [10].

Результаты

Критерием нормальной СР является прирост показателя УПП более 3 мВ при проведении нагрузочного 3-минутного гипервентиляционного теста. Отсутствие изменений или прирост менее 3 мВ свидетельствует о ригидности сосудистой регуляции и является неблагоприятным прогностическим признаком как для течения заболевания, так и для проводимой терапии [4]. Анализ СР по показателям УПП позволил нам выделить 2 группы пациентов. В 1-ю группу вошли больные с хорошей СР на гипервентиляцию на фоне фармакологической нагрузки Диакарбом (мы назвали эту группу больных «реактивная»), во 2-ю – лица с так называемой ригидной формой ответа – мы дали ей название «ригидная» (табл. 1).

У всех больных имела место гипоперфузия мозговой ткани. В норме УПП соответствует 2,2±0,9 мВ при вариациях от -3 до 9 мВ [3]. У пациентов 1-й группы по сравнению со 2-й степень исходной гипоперфузии была достоверно меньше. При проведении гипервентиляционной нагрузки у этих больных имела место недостаточная динамика изменений: показатель УПП увеличился в среднем на 2,7 мВ и составил 12±5,9 мВ, при гипервентиляции на фоне Диакарба – достоверно вырос на 5,7 мВ и составил 15±8 мВ. Изменения показателя УПП во 2-й группе были недостоверными и практически не отличались от исходного уровня. Эти данные свидетельствовали о разной степени исходной гипоперфузии мозговой ткани и степени СР. Высокий исходный уровень показателя УПП соответствовал более выраженной гипоперфузии у больных 2-й группы, а отсутствие изменений на фоне нагрузки характеризовало эту группу как ригидную, а также отражало соответствие «закону исходного уровня», согласно которому чем выше исходный уровень – тем в более напряженном состоянии находится система или орган, тем меньший ответ возможен при действии возмущающих стимулов [11].

Параллельно с оценкой УПП мы проводили динамический анализ показателей тестов «Лица» и MMSE. Его результаты представлены в табл. 2. Пациенты 1-й группы исходно характеризовались меньшим количеством ошибок при выполнении теста «Лица» (в среднем 7,8±2,9 ошибки),

которое на фоне нагрузки Диакарбом достоверно снижалось до 2 ± 1 ошибки. У больных 2-й группы количество ошибок исходно ($14,6\pm 8,3$) и после нагрузки ($10,3\pm 5,1$) было достоверно выше, однако на фоне фармакологической нагрузки количество ошибок снижалось.

По тесту MMSE у всех пациентов имело место легкое когнитивное расстройство. Однако на фармакологическую нагрузку Диакарбом пациенты реактивной группы отреагировали достоверным увеличением показателя, что соответствовало снижению степени когнитивного дефекта.

Проведение корреляционного анализа выявило высокую отрицательную корреляционную связь между степенью изменения УПП при проведении фармакологической пробы и уровнем нарушения внимания и когнитивной дисфункции. Чем выше была степень СР, тем меньше ошибок ($r=-0,64$) и степень когнитивного дефекта ($r=-0,72$) отмечались у пациентов с энцефалопатией.

Подобные результаты были получены за рубежом при проведении ряда исследований СР у пациентов с энцефалопатией сосудистого и травматического происхождения. Так, например, у 28 мужчин, перенесших в прошлом незначительные травмы головы различной локализации, оценивали региональный мозговой кровоток. У всех пациентов после травмы было обнаружено регионарное снижение кровотока в различных зонах. В большинстве случаев ($p>0,05$) снижение церебрального кровотока соответствовало клиническим проявлениям посттравматической энцефалопатии [12]. Применение тест-нагрузки с Диакарбом (ацетазоламидом) с целью оценки цереброваскулярных возможностей у пациентов с энцефалопатией применяется более 15 лет. Данный тест является инструментом для определения изменений цереброваскулярной реактивности и рекомендуется для определения сосудистой патологии на ранних преклинических стадиях и оценки гемодинамического дефекта у больных с выраженными проявлениями энцефалопатии при обструкции крупных церебральных артерий [13].

Проведенное нами исследование позволило выявить следующие особенности СР и энергетического обмена у пациентов с энцефалопатией разного генеза:

- 1) при энцефалопатии имеет место гипоперфузия мозговой ткани, что проявляется в повышении показателя УПП в состоянии расслабленного бодрствования и низкой СР при проведении нагрузочного теста гипервентиляцией [10];
- 2) данные физиологические особенности клинически сочетаются со снижением памяти и внимания;
- 3) проведение фармакологической нагрузки метаболитически активным препаратом ацетазоламид позволило выявить 2 группы больных: для реактивной группы характерен хороший прогноз течения заболевания и терапии, для ригидной – наоборот;
- 4) в реактивной группе Диакарб приводил к увеличению СР и мозгового метаболизма (что отражалось в повышении показателя УПП и улучшении показателей когнитивной функции);
- 5) повышение СР на фоне Диакарба создает благоприятные условия для развития терапевтических эффектов стандартной сосудистой ноотропной терапии и позволяет использовать препарат в курсовом лечении с целью повышения его эффективности;

б) эти данные позволяют предположить, что Диакарб способствует повышению энергетических резервов и адаптационных механизмов мозговой ткани.

Таким образом, фармакологическая нагрузка Диакарбом является значимой пробой для определения прогноза течения, подбора терапии и ее эффективности. Проба с ацетазоламидом позволяет выделить пациентов с сохранной СР. Последующее курсовое назначение препарата этим больным в комплексной терапии будет усиливать СР, что в итоге окажет благоприятное влияние на состояние церебральной перфузии, создаст хорошие условия для энергетического обмена, повысит эффективность стандартной терапии. Итогом такого воздействия станут более быстрое развитие терапевтических эффектов на меньших дозах назначаемого пациентам с энцефалопатией сосудистого ноотропного лечения, улучшение мнестических процессов (в частности, внимания и памяти) [14].

Литература/References

1. Dallinger S, Bobr B, Findl O et al. Effects of acetazolamide on choroidal blood flow. *Stroke*; 1998; 29: 997–1001.
2. Schreiber SJ, Gottschalk S, Weih M et al. Assessment of blood flow velocity and diameter of the middle cerebral artery during the acetazolamide provocation test by use of transcranial Doppler sonography and MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; (7): 1207–11.
3. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В. Энергетическая физиология мозга. М.: Антитор, 2003. / Fokin V.F., Ponomareva N.V. Energeticheskaia fiziologija mozga. M.: Antidor, 2003. [in Russian]
4. Малкин В.Б., Гора Е.П. Гипервентиляция. Проблемы космической биологии. Т. 70. М.: Наука, 1990. / Malkin V. B., Gora E. P. Giperventiliatsia. Problemy kosmicheskoi biologii. T. 70. M.: Nauka, 1990. [in Russian]
5. Zauner A, Doppenberg EM, Woodward JJ et al. Continuous monitoring of cerebral substrate delivery and clearance: initial experience in 24 patients with severe acute brain injuries. *Neurosurgery* 1997; 41: 1082–91.
6. Кателницкая Л.И. Применение диакарба у пациентов с ХОБЛ на фоне артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности. Материалы Российского конгресса кардиологов. 2005. / Kater'nitskaia L.I. Primenenie diakarba u patsientov s KhOBL na fone arterial'noi gipertonii i khronicheskoi serdechnoi nedostatocnosti. Materialy Rossiiskogo kongressa kardiologov. 2005. [in Russian]
7. Piepgras A, Schmiedek P, Leindinger G et al. A simple test to assess cerebrovascular reserve capacity using transcranial Doppler sonography and acetazolamide. *Stroke* 1990; 20: 45–52.
8. Prior MJ, Cooper KM, May LG et al. Efficacy and safety of acetaminophen and naproxen in the treatment of tension-type headache. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Cephalalgia* 2002; 22 (9): 740–8.
9. Scherer P, Rohr A, Wilke-Burger H et al. The Faces Symbol Test (FST): A Newly Developed Sensitive Neuropsychological Screening Instrument for Cognitive Decline Related to Multiple Sclerosis: First Results of the Berlin Multi-Center FST Validation Study. *Mult Scler* 2003; 9 (Suppl. 1): S24.
10. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental Stat: a practical guide for the mental state of the clinical. *J Psych Res* 1975; 12: 189–98.
11. Вейн А.М. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение. М., 1998. / Vein A.M. Vegetativnye rasstroistva: klinika, diagnostika, lechenie. M., 1998. [in Russian]
12. Bonne O, Gilboa A, Louzoun Y et al. Resting regional cerebral perfusion in recent post-traumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2003; 54 (10): 1077–86.
13. Settakis G, Molnár C, Kerényi L et al. Acetazolamide as a vasodilatory stimulus in cerebrovascular diseases and in conditions affecting the cerebral vasculature. *Eur J Neurol* 2003; 10: 609–20.
14. Воробьева О.В., Акарачкова Е.С. Терапевтические возможности ацетазоламида при травматическом и ишемическом повреждении мозга. *Врач*. 2010; 10: 40–4. / Vorob'eva O.V., Akarachkova E.S. Terapevticheskie vozmozhnosti atsetazolamida pri travmaticheskom i ishemicskom povrezhdenii mozga. *Vrach*. 2010; 10: 40–4. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Акарачкова Елена Сергеевна – д-р мед. наук, невролог, ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова», президент МО «Стресс под контролем». E-mail: nevroarus@mail.ru

Дулаева Марина Сталинировна – канд. мед. наук, кардиолог, МО «Стресс под контролем»

Кадырова Лидия Ринадовна – канд. мед. наук, невролог, каф. неврологии и мануальной терапии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО

Керимова Керима Сабухи-кызы – врач ЛФК ООО «МедиСпа»

Котова Ольга Владимировна – канд. мед. наук, психиатр, ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

Лебедева Джинна Ивановна – канд. мед. наук, глав. врач ГАУЗ ТО «Областной лечебно-реабилитационный центр», гл. внештатный специалист-невролог Департамента здравоохранения Тюменской области

Радченко Ирина Александровна – канд. мед. наук, невролог, зам. глав. врача ООО «ДжиЭль Мед»

Травникова Елена Валерьевна – реабилитолог каф. физического воспитания и здоровья РАНХиГС

Дифференциальный диагноз «несистемное головокружение» у пациентов с церебральным инсультом

С.В.Котов[✉], Е.В.Исакова, М.В.Романова

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

Диагностика инсульта на основе выявления симптома головокружения – распространенная ситуация в типичной практике. Целью исследования стало изучение основных причин несистемного головокружения (нарушения равновесия и устойчивости) у больных с инсультом, госпитализированных в ангионеврологические стационары лечебно-профилактических учреждений Московской области (ЛПУ МО). Обследованы 144 пациента, обратившихся с жалобами на головокружение несистемного характера. На основании тщательного клинического и инструментального обследования получены данные, свидетельствующие о том, что почти в 90% случаев диагноз был установлен верно. У 1/10 обследованных больных с диагнозом «церебральный инсульт», направленных в ЛПУ МО с жалобой на несистемное головокружение в качестве основной, были выявлены иные причины развития нарушений, такие как аффективные и невротические расстройства, соматическая патология.

Ключевые слова: головокружение, инсульт, синкопальные состояния, постуральное фобическое головокружение, паническое расстройство.

Для цитирования: Котов С.В., Исакова Е.В., Романова М.В. Дифференциальный диагноз «несистемное головокружение» у пациентов с церебральным инсультом. Consilium Medicum. 2017; 19 (2): 60–63.

Short survey

The differential diagnosis of "non-systemic vertigo" in patients with cerebral stroke

S.V.Kotov[✉], E.V.Isakova, M.V.Romanova

M.F.Vladimirskiy Moscow Regional Clinical Institute. 129110, Russian Federation, Moscow, ul. Shchepkina, d. 61/2
[✉]kotovsv@yandex.ru

Abstract

Diagnosis of stroke by identifying symptoms of vertigo – a common situation in a typical practice. The aim of the study was to investigate the main reasons for non-systemic vertigo (imbalance and sustainability) in patients with stroke admitted to angioneurological hospitals of Moscow Region health care institutions (MR HCl). The study included 144 patients, who complained of dizziness non-system character. Based on the received careful clinical and instrumental examination data showing that nearly 90% of the cases the diagnosis was correct. At 1/10 of the surveyed patients with a diagnosis of "cerebral stroke," in MR HCl complaining of dizziness as a non-systemic basic, other causes of irregularities were detected, such as affective and neurotic disorders, somatic pathology.

Key words: dizziness, stroke, syncope, postural vertigo phobic, panic disorder.

For citation: Kotov S.V., Isakova E.V., Romanova M.V. The differential diagnosis of "non-systemic vertigo" in patients with cerebral stroke. Consilium Medicum. 2017; 19 (2): 60–63.

Жалобы на головокружение являются достаточно часто встречающимися у пациентов с диагнозом «церебральный инсульт» (ЦИ). В медицинской практике под головокружением понимают состояние, при котором у больного возникает ощущение вращения окружающих предметов или иллюзия собственного вращения или движения. Пациенты же используют этот термин для обозначения целого ряда иных разнообразных состояний, многие из которых совершенно не подходят под это определение, – начиная от ощущения легкости в голове, пелены перед глазами и заканчивая общей слабостью и другими характеристиками.

Достаточно часто пациенты интерпретируют как синонимы определение «головокружение» и «нарушение равновесия». Последнее в свою очередь представляет собой сложную многокомпонентную систему, включающую активность центрального и периферического отделов вестибулярного, зрительного, слухового анализаторов, рецепторов и проводников суставно-мышечного чувства. Нарушение в функционировании каждой составляющей данной системы приводит к нарушению устойчивости и утрате равновесия [1, 2].

Немаловажным для ориентации в пространстве, управлении равновесием является состояние высших психических функций. Состояние устойчивости в понимании сегодняшнего дня обеспечивается не только безусловно-

рефлекторной деятельностью, автоматизмами на уровне бессознательного, но также на основе когнитивных ресурсов, в частности, активности процессов внимания, темпа мышления, обеспечивающих интеграцию с другими функциями, а также эмоционального статуса пациента. Вероятно, именно поэтому, по мнению ряда ведущих мировых специалистов в вопросах головокружения, диагностика причин развития несистемного головокружения требует проведения тщательного комплексного клинического обследования пациента [3].

Среди ведущих причин несистемного головокружения, которое, по существу, не является головокружением как таковым согласно классическому определению, на сегодняшний день выделяют: психогенное головокружение, неустойчивость вследствие неврологических заболеваний, предобморочные состояния, мультисенсорную недостаточность у пожилых [4, 5].

Нарушение устойчивости (несистемное головокружение) наблюдается у пациентов с нарушением кровоснабжения головного мозга. Причиной могут быть транзиторная ишемическая атака (ТИА) или ишемический инсульт (ИИ) в вертебробазилярной системе, реже – кровоизлияние в ствол мозга или мозжечок. Инсульт в вертебробазилярном бассейне может быть обусловлен атеросклерозом церебральных артерий с развитием тромбоза или артерио-артериальной тромбоэмболии, кардиоэмболией (при фибрил-

ляции предсердий, пороках сердца, инфаркте миокарда) или поражением мелких сосудов при артериальной гипертензии и сахарном диабете (СД). Поражения головного мозга могут приводить к неустойчивости при поражении моторных и сенсорных структур, таких как лобные доли с повреждением лобно-мозжечковых связей, мозжечок, дорзолатеральные отделы таламуса, парасагиттальная область моторной коры (представительство ноги), базальные ганглии, а также волокон, связывающих данные структуры [6].

Многие пациенты с ЦИ предъявляют жалобы на головокружение, однако чаще всего оно носит несистемный характер (ощущение неустойчивости при ходьбе) и вызвано, как правило, наличием у больного неврологических расстройств, таких как парезы конечностей, нарушения координации и чувствительности. Вестибулярное головокружение встречается реже, чем другие проявления инсульта, такие как парезы конечностей, нарушения речи и чувствительности.

Достаточно часто несистемное головокружение является следствием нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы (ССС). Состояние артериальной гипотензии, а именно эпизоды ортостатических расстройств регуляции кровообращения, требуют обязательного контроля показателей артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС) и сатурации. Другие заболевания ССС, например жалобы пациента на сердцебиение, заставляют врача предположить нарушение сердечного ритма, наличие блока проведения возбуждения по сердечной мышце, приступов пароксизмальной тахикардии [7].

Подобные эпизоды возможны также при нарушениях углеводного обмена (гипогликемия), эндогенных интоксикациях, анемии, беременности.

Большое количество соматических заболеваний, в особенности с явлениями интоксикации, сопровождается ощущением несистемного головокружения.

Возраст пациента также имеет значение в понимании механизмов возможного нарушения поддержания равновесия. Было установлено, что у пожилых людей снижаются как функции каждой отдельной сенсорной системы (проприоцептивной, зрительной, вестибулярной), так и процессы центральной обработки афферентации, имеет место мультисенсорная недостаточность. На сегодняшний день установлены корреляты между нарушениями сенсорной афферентации и изменениями равновесия, в частности, между снижением проприоцептивной чувствительности и степенью постуральной неустойчивости [8, 9].

Также необходимо отметить, что широкий спектр лекарственных препаратов способен провоцировать развитие или усиливать имеющееся головокружение. К таким препаратам относятся некоторые гипотензивные (β -адреноблокаторы), седативные (бензодиазепины), антиконвульсанты (карбамазепин), диуретики, препараты, содержащие L-дигидроксифенилаланин. Вероятность возникновения головокружения повышается при сочетании препаратов, применении их в высоких дозах, у пожилых больных, а также на фоне сопутствующей соматической патологии [10].

Особое место в ряду причин развития несистемного головокружения уделяется эмоциональным и аффективным расстройствам в связи с их широкой распространенностью в популяции. Используемый на сегодняшний день термин «психогенное головокружение» объединяет целую группу функциональных, психических расстройств, имеющих в своем клиническом проявлении нарушения равновесия и устойчивости. Психогенное головокружение чаще носит несистемный характер, но иногда оно описывается больными как ощущение раскачивания или вращения, иногда даже с вращением окружающей среды [11, 12]. Поэтому большое значение для выявления причины головокружения имеет сбор анамнеза. Врач прежде всего должен выяснить, что именно пациент называет головокружением.

И, как правило, пациенты, страдающие психогенным головокружением, описывают весьма неопределенно свои жалобы. Они говорят о «легкости в голове», «вращении внутри головы», «потемнении в глазах», «все в тумане», «как на корабле», дурноте, пустоте или просто ощущении субъективной неустойчивости [13].

Психогенное головокружение может быть первичным или причиной его возникновения может служить перенесенный эпизод истинного вестибулярного головокружения с нарушением ориентации в пространстве, выраженной вегетативной реакцией, чувством тревоги, страха, например пережитый приступ при доброкачественном пароксизмальном позиционном головокружении, вестибулярном нейроните.

В первом случае головокружение представляет собой реакцию больного на стресс, вызванный возникновением сильного и нередко необъяснимого вестибулярного головокружения, тошноты, рвоты, неустойчивости при ходьбе. Возникновению этого вида головокружения зачастую способствует диагностика «острого нарушения мозгового кровообращения» или «вертебрально-базиллярной недостаточности» у пациентов с доброкачественным пароксизмальным позиционным головокружением [14].

Кроме того, многие психические заболевания в отсутствие вестибулярных расстройств могут проявляться ощущением головокружения. В таких случаях выделяют две основные формы: постуральную фобическую неустойчивость и вестибулярную панику (головокружение при паническом расстройстве).

Фобическая постуральная неустойчивость (головокружение) является частой разновидностью психогенного головокружения. Основными признаками данного вида головокружения являются: отсутствие объективных признаков нарушения равновесия и неустойчивость стоя и при ходьбе; ощущение головокружения как чувства дереализации и неустойчивости, выраженного в различной степени; приступообразный страх падения (без падений как таковых); приступы возникают в определенных ситуациях, провоцирующих, как правило, другие фобии (например, в многолюдных местах – магазинах, ресторанах, на мосту, в пустой комнате); постепенное увеличение числа провоцирующих головокружение ситуаций. Во время или сразу после приступа больные отмечают тревожность и возникновение вегетативных нарушений; уменьшение интенсивности головокружения под действием небольших доз алкоголя или во время занятий спортом; возникновение фобического постурального головокружения у лиц, склонных к навязчивым состояниям и предъявляющих к себе повышенные требования [3]. Данный вид головокружения встречается у взрослых, пик заболеваемости приходится на 20–50 лет, мужчины и женщины болеют одинаково часто. При оценке неврологического статуса у данной группы пациентов проведение пробы Ромберга, исследование тандемной ходьбы не выявляют никаких нарушений. У таких больных также чаще всего не отмечают никаких изменений и при стабиллографическом исследовании [15].

Достаточно часто психогенное головокружение является проявлением панического расстройства с агорофобией или без нее. Характер головокружения при данной патологии также несистемный. На фоне внезапно развивающейся высочайшей тревоги пациенты описывают жалобы на так называемые диссоциативные ощущения (дереализации, деперсонализации, предобморочные состояния) [14]. Если даже отмечаются симптомы системного головокружения, они не сопровождаются выраженными для острого вестибулярного расстройства вегетативными проявлениями, такими как тошнота, рвота. Головокружение настолько часто выявляется при паническом расстройстве, что был специально выделен вестибулярный подтип паниче-

ского расстройства (вестибулярная паника). Любопытен тот факт, что скрытые вестибулярные нарушения при тщательном инструментальном обследовании были отмечены у 60% пациентов. Сочетание трех основных факторов (уровень тревожной чувствительности, наличие гипервентиляционных изменений в структуре панической атаки, предшествующая неполноценность вестибулярной системы) играет основную роль в формировании вестибулярно-панического расстройства [15].

Таким образом, спектр нарушений достаточно широк. Острое развитие несистемного головокружения (нарушения равновесия и устойчивости) или усугубление имеющихся ранее расстройств зачастую требуют неотложной помощи, проведения дифференциальной диагностики с участием врачей разных специальностей: неврологов, кардиологов, оториноларингологов, психиатров, кардиохирургов и др. Как правило, диагностические сложности возникают в связи с недостаточной осведомленностью врачей о других возможных причинах головокружения, что ведет к ошибочной постановке диагноза ТИА или «инсульт» [16, 17].

Целью исследования было установить основные причины несистемного головокружения у пациентов с направительным диагнозом «ЦИ в вертебрально-базиллярном бассейне», поступивших из лечебно-профилактических учреждений Московской области (ЛПУ МО) в неврологическое отделение ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского» для уточнения диагноза и лечения.

Материал и методы

Проведены обследование и лечение 144 пациентов, из них 96 женщин и 48 мужчин с направительным диагнозом «ЦИ в вертебрально-базиллярном бассейне с вестибуло-атактическими нарушениями». Средний возраст больных составлял $52,2 \pm 2,5$ года. При поступлении в неврологическое отделение ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского» диагноз «инсульт» устанавливали на основании жалоб больного, данных объективного неврологического осмотра, результатов нейровизуализационного обследования головного мозга. При сборе анамнеза регистрировались пол, возраст, профессия пациента, вредные привычки (курение, употребление алкоголя или наркотиков), наличие сопутствующих заболеваний, принимаемые лекарственные средства, уточнялся наследственный анамнез. Регистрировалось использование пациентом слуховых аппаратов, очков, трости или других вспомогательных приспособлений, снижающих риск падений. Проводилось стандартное соматическое и неврологическое исследование. Особое внимание при исследовании соматического статуса уделялось состоянию ССС, проводилось измерение АД, ЧСС. Оценивалось наличие отеков, одышки при физической нагрузке и других признаков сердечной недостаточности (СН); при подозрении на ортостатическую гипотензию проводилась ортостатическая проба.

Результаты

При поступлении пациенты предъявляли жалобы на нарушение равновесия и шаткость при ходьбе – 144 (100%) больных, нарушение координации движений – 63 (43,6%) больных. Часть пациентов описывали головокружение жалобами «качает, как на корабле в шторм» – 7 (4,9%) больных, на чувство дурноты – 9 (6,3%), быструю утомляемость и «все плывет из-под ног» – 25 (17,4%), «ощущения как в тумане» – 5 (3,47%), страх удушья – 7 (4,9%) пациентов.

Кроме того, пациенты предъявляли жалобы на нарушение сна – 12 (8,3%) больных, слабость в конечностях – 15 (10,4%), нарушение глотания – 15 (10,4%), изменение голоса – 12 (8,3%), речи – 12 (8,3%), почерка – 27 (18,8%),

двоение в глазах – 15 (10,4%), нечеткость зрения – 17 (11,8%) пациентов.

Обращало на себя внимание, что у 7 (4,9%) больных возникновение или усиление несистемного головокружения наблюдалось, как правило, в особой «провоцирующей» ситуации. У 5 (3,47%) пациентов этой «особой ситуацией» были многолюдные места (магазин, метро, вокзал). У 1 (0,7%) больного причиной развития или усиления интенсивности головокружения было «нахождение в автомобиле». У 2 (1,4%) пациентов – нахождение на мосту, переход через проезжую часть автодороги. У 4 (2,8%) больных – движение в потоке людей, идущих навстречу. У 4 (2,8%) пациентов уменьшение головокружения наблюдалось при приеме небольших доз алкоголя. У 3 (2,1%) больных уменьшение головокружения наблюдалось при занятии активными физическими упражнениями, домашней работой, связанной с физической нагрузкой. У 5 (3,47%) пациентов ощущение головокружения возникало приступообразно, в положении больного «стоя на месте» или при ходьбе, сопровождаемая выраженной тревогой. Кроме того, несистемное головокружение у данных пациентов достаточно часто сопровождалось вегетативными симптомами, такими как гипергидроз кожных покровов, покраснение или побледнение лица, учащение пульса, а также, в ряде случаев, психоэмоциональными нарушениями (сниженный фон настроения, депрессия, плаксивость и др.).

Диагноз «инсульт» по результатам проведенного комплексного клинического обследования, включающего обязательное проведение нейровизуализационного исследования, был подтвержден у 128 (88,9%) из 144 больных с жалобами на несистемное головокружение с направительным диагнозом ЦИ из ЛПУ МО. Из них у 17 (13,3%) был диагностирован ИИ в бассейне левой средней мозговой артерии (СМА), у 9 (7%) пациентов – в бассейне правой СМА. У 102 (79,7%) больных был диагностирован ИИ в вертебрально-базиллярном бассейне.

У 8 (6,3%) пациентов развитие несистемного головокружения было связано с аффективными и невротическими расстройствами. После проведенного комплексного клинического обследования, включающего магнитно-резонансную томографию головного мозга в режиме ангиографии, ультразвукового исследования магистральных артерий головы, эхокардиографии, суточного мониторинга АД (СМАД), тестирования с использованием клинических оценочных шкал, а также обследования у специалиста-психиатра, был исключен диагноз «ИИ в вертебрально-базиллярном бассейне» и было диагностировано эмоциональное нарушение (фобическое постуральное головокружение) как причина нарушения равновесия и устойчивости, определяемого больными как «несистемное головокружение», на фоне фобического тревожного расстройства неуточненного (F 40.9), депрессивного эпизода легкой степени (F 32.0), депрессивного эпизода средней степени (F 32.1), панического расстройства. Пациенты проходили дальнейшее лечение у врача-психиатра.

У 8 (6,3%) пациентов развитие несистемного головокружения было вызвано неврологическими и соматическими заболеваниями с осложнениями (сенситивная атаксия, связанная с V_{12} -дефицитной анемией, дистальная симметричная сенсомоторная полинейропатия на фоне декомпенсации СД, синдром слабости синусового узла, вазовагальные синкопальные состояния).

У 3 (2,3%) больных с направительным диагнозом ЦИ из ЛПУ МО, отмечавших ощущение нарушения равновесия и устойчивости, определяемое как «несистемное головокружение», после проведения комплексного клинического обследования, включающего помимо оценки неврологического статуса, нейровизуализационного исследования, дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий, нейрофизиологических методов обследования и об-

следование у кардиолога, проведение холтеровского мониторинга, СМАД, были диагностированы вазовагальные синкопальные состояния, которые ранее при поступлении были расценены как «инсульт в вертебрально-базиллярном бассейне».

У 3 (2,3%) пациентов с жалобами на несистемное головокружение с направительным диагнозом ЦИ из ЛПУ МО было диагностировано нарушение ритма сердечной деятельности – синдром слабости синусового узла (снижение ритма сердечной деятельности до 33–37 ударов в минуту по данным холтеровского мониторинга), которое проявлялось ощущением нарушения равновесия и устойчивости, липотимическим состоянием, которые пациенты определяли как «несистемное головокружение». Пациенты были переведены в отделение кардиохирургии для проведения оперативного лечения. После проведения операции состояние пациентов улучшилось. Головокружение не беспокоило.

У 1 (0,8%) пациентки с жалобами на несистемное головокружение после проведенного клинического обследования была диагностирована дистальная симметричная сенсомоторная диабетическая нейропатия на фоне декомпенсации СД типа 2. Имеющиеся координаторные расстройства, связанные с сенситивными нарушениями, обострившимися в связи с основным заболеванием, пациентка определяла как «сильное несистемное головокружение», что послужило поводом для экстренной госпитализации в неврологическое отделение с диагнозом «ЦИ в вертебрально-базиллярном бассейне». Детальное изучение анамнеза заболевания, объективная оценка неврологического статуса, проведение нейровизуализационного исследования, электронейромиографическое исследование позволили поставить правильный диагноз.

У 1 (0,8%) больного с жалобами на несистемное головокружение с направительным диагнозом ЦИ из ЛПУ МО была выявлена сенситивная атаксия, связанная с V_{12} -дефицитной анемией, не диагностированной ранее. Резкое ухудшение состояния пациента с недостаточным контролем факторов риска инсульта (гипертоническая болезнь, атеросклероз сосудов мозга), связанное с развитием очаговой пневмонии после острой респираторной вирусной инфекции, проявляющимся общей слабостью, интоксикацией, прогрессирующим нарушением равновесия и устойчивости, явилось причиной экстренной госпитализации по каналу скорой медицинской помощи с диагнозом «инсульт».

Таким образом, проведенное исследование показало, что причиной остро развившегося нарушения равновесия и устойчивости у 88,9% пациентов с жалобами на несистемное головокружение был ЦИ, который верно диагностировали в ЛПУ МО. Ошибки, которые были выявлены при диагностике, в 11,1% случаев были связаны, на наш взгляд, с чрезмерной переоценкой специалистами-неврологами роли нарушений мозгового кровообращения в генезе данных расстройств, «уводящей» специалистов от понимания основной нозологии, вызвавшей системное головокружение, с последующей экстренной госпитализацией в ангионеврологический стационар, а также незнанием или/и недостаточным вниманием к иным возможным причинам головокружения (нарушения равновесия и устойчивости), особенно связанным с имеющейся сомати-

ческой патологией и аффективными и невротическими расстройствами, имеющими достаточно широкое распространение на сегодняшний день.

Литература/References

1. Парфенов В.А., Замерград М.В., Мельникова О.А. Головокружение: диагностика и лечение, распространенные диагностические ошибки. Учебное пособие. М.: Медицинское информационное агентство, 2011. / Parfenov V.A., Zamergrad M.V., Melnikova O.A. Golovokruzhenie: diagnostika i lechenie, rasprostranennye diagnosticheskie oshibki. Uchebnoe posobie. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2011. [in Russian]
2. Исакова Е.В., Романова М.В., Котов С.В. Дифференциальная диагностика симптома «головокружения» у больных с церебральным инсультом. РМЖ. 2014; 22 (16): 1200–5. / Isakova E.V., Romanova M.V., Kotov S.V. Differentsial'naya diagnostika simptoma "golovokruzeniia" u bol'nykh s tserebral'nym insul'tom RMZh. 2014; 22 (16): 1200–5. [in Russian]
3. Брандт Т., Дитерих М., Штрупп М. Головокружение. Пер. с англ. М.: Практика, 2009; с. 155–7. / Brandt T., Dieterich M., Shtrupp M. Golovokruzhenie. Per. s angl. M.: Praktika, 2009; s. 155–7. [in Russian]
4. Dieterich M., Staab JP, Brandt T. Functional (psychogenic) dizziness. *Handb Clin Neurol* 2017; 139: 447–68.
5. Парфенов В.А., Антоненко Л.М. Диагностика и лечение пациентов с диагнозом «вертебрально-базиллярная недостаточность». *Мед. совет.* 2014; 17: 81–5. / Parfenov V.A., Antonenko L.M. Diagnostika i lechenie patsientov s diagnozom "vertebral'no-bazilliarnaia nedostatochnost". *Med. sovet.* 2014; 17: 81–5. [in Russian]
6. Dieterich M, Staab JP. Functional dizziness: from phobic postural vertigo and chronic subjective dizziness to persistent postural-perceptual dizziness. *Curr Opin Neurol* 2017; 30 (1): 107–13.
7. Chiarella G, Petrolo C, Riccelli R et al. Chronic subjective dizziness: Analysis of underlying personality factors. *J Vestib Res* 2016; 26 (4): 403–8.
8. Романова М.В., Котов С.В., Исакова Е.В. Психогенное головокружение: особенности диагностики и лечения. *Мед. совет.* 2012; 6: 22–7. / Romanova M.V., Kotov S.V., Isakova E.V. Psikhogennoe golovokruzhenie: osobennosti diagnostiki i lecheniia. *Med. sovet.* 2012; 6: 22–7. [in Russian]
9. Романова М.В., Исакова Е.В., Котов С.В. Комплексное лечение пациентов с постуральным фобическим головокружением. *Альм. клин. медицины.* 2013; 28: 3–8. / Romanova M.V., Isakova E.V., Kotov S.V. Kompleksnoe lechenie patsientov s postural'nym fobicheskim golovokruzheniem. *Al'm. klin. meditsiny.* 2013; 28: 3–8. [in Russian]
10. Chimirri S, Aiello R, Mazzitello C et al. Vertigo/dizziness as a Drugs' adverse reaction. *J Pharmacol Pharmacother* 2013; 4 (Suppl. 1): S104–9. DOI: 10.4103/0976-500X.120969
11. Stone J, Hoeritzauer I, Gelauff J et al. Functional Disorders in Neurology: Case Studies. *Neurol Clin* 2016; 34 (3): 667–81. DOI: 10.1016/j.ncl.2016.04.013
12. Huppert D, Crispin A, Brandt T. Height vertigo: epidemiology and phenomenology. Results of a representative epidemiological study and a survey among members of the German Alpine Association. *MMW Fortschr Med* 2013; 155 (Suppl. 4): 104–8.
13. Feuerecker R, Dieterich M, Eckhardt-Henn A, Becker-Bense S. Somatoform vertigo syndromes. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2015; 83 (3): 135–41.
14. Дюкова Г.М., Замерград М.В., Адилова С.М. Вестибулярная паника. *Мед. алфавит.* 2015; 2 (19): 12–6. / Diukova G.M., Zamergrad M.V., Adilova S.M. Vestibularnaia panika. *Med. alfavit.* 2015; 2 (19): 12–6. [in Russian]
15. Дюкова Г.М. Функциональные расстройства в неврологической практике. *Мед. совет.* 2015; 5: 62–9. / Diukova G.M. Funktsional'nye rasstroistva v neurologicheskoi praktike. *Med. sovet.* 2015; 5: 62–9. [in Russian]
16. 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. Zabol'vaemost' tserebrovaskuliarnymi bolezniami i letal'nost' u pozhilykh v Moskovskoi oblasti v 2015 g. *Klin. gerontologiya.* 2016; 22 (9-10): 40–1. [in Russian]
17. Котов С.В., Исакова Е.В. Клинико-экономический анализ ведения больных инсультом в Московской области. *Неврол. журн.* 2008; 13 (4): 51–3. / Kotov S.V., Isakova E.V. Kliniko-ekonomicheskii analiz vedeniia bol'nykh insul'tom v Moskovskoi oblasti. *Neurol. zhurn.* 2008; 13 (4): 51–3. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Котов Сергей Викторович – д-р мед. наук, проф. рук. отд-ния неврологии, зав. каф. неврологии ФУВ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского». E-mail: kotovsv@yandex.ru

Исакова Елена Валентиновна – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. неврологического отд-ния, проф. каф. неврологии ФУВ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского». E-mail: isakovael@mail.ru

Романова Мария Викторовна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния функциональной диагностики ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского». E-mail: romanova_m84@bk.ru

Вестибулярный нейронит

В.Т.Пальчун^{✉1,2}, А.Л.Гусева¹, Е.В.Байбакова², А.А.Макоева¹

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

²ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И.Свержевского» Департамента здравоохранения г. Москвы. 117152, Россия, Москва, Загородное ш., д. 18А, стр. 2

✉lorrsmu@mail.ru

Вестибулярный нейронит – острое заболевание периферической вестибулярной системы, проявляющееся вращательным головокружением, тошнотой, рвотой, нарушением координации. В статье представлен обзор по эпидемиологии, диагностике, дифференциальной диагностике и лечению этого заболевания. Основными диагностическими критериями являются отсутствие снижения слуха и неврологической симптоматики, наличие периферического нистагма, положительного теста поворота головы. Лечение заключается в назначении вестибулярных супрессантов и кортикостероидов в острый период и проведении индивидуального курса вестибулярной реабилитации.

Ключевые слова: вестибулярный нейронит, периферическая вестибулопатия, тест поворота головы, нистагм.

Для цитирования: Пальчун В.Т., Гусева А.Л., Байбакова Е.В., Макоева А.А. Вестибулярный нейронит. Consilium Medicum. 2017; 19 (2): 64–70.

Review

Vestibular neuritis

V.T.Palchun^{✉1,2}, A.L.Guseva¹, E.V.Baybakova², A.A.Makoyeva¹

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;

²L.I.Sverzhetskii Research and Clinical Institute of Otorhinolaryngology. 117152, Russian Federation, Moscow, Zagorodnoe sh., d. 18A, str. 2

✉lorrsmu@mail.ru

Abstract

Vestibular neuritis is an acute unilateral peripheral vestibular disorder, manifesting with vertigo, nausea, vomiting and balance disorders. The epidemiology, diagnostic features, differential diagnosis, and treatment of vestibular neuritis are reviewed. The main clinical criteria are peripheral nystagmus and positive head thrust test, absence of neurological signs and hearing disorders. The treatment includes vestibular suppressants, corticosteroids and individual physical vestibular rehabilitation.

Key words: vestibular neuritis, peripheral vestibular disorder, head thrust test, nystagmus.

For citation: Palchun V.T., Guseva A.L., Baybakova E.V., Makoyeva A.A. Vestibular neuritis. Consilium Medicum. 2017; 19 (2): 64–70.

Вестибулярный нейронит (ВН) характеризуется острым возникновением сильного вращательного (системного) головокружения и выраженным нарушением равновесия, обусловленными патологией периферического отдела вестибулярной системы, предположительно, вестибулярного нерва.

Впервые в литературе клиническая картина ВН была описана В. Ruttin в 1909 г., однако сам термин и отличия ВН от болезни Меньера были сформулированы М. Dix и С. Hallpike в 1952 г. [1, 2].

Эпидемиология

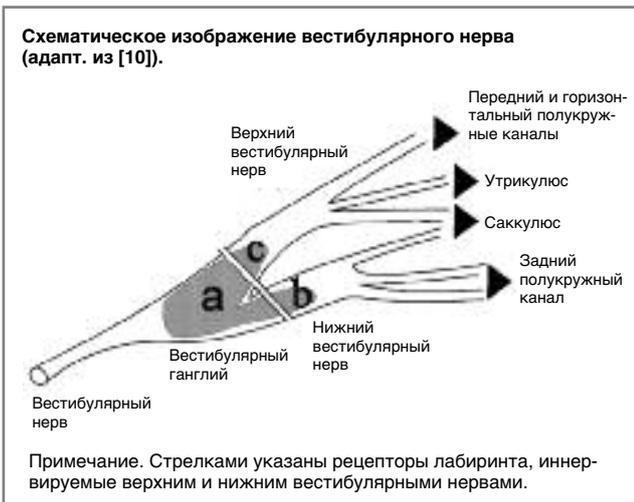
По данным разных авторов, ежегодная частота встречаемости ВН составляет от 3,5 до 15,5 человек на 100 тыс. населения [3, 4]. Статистические данные Мюнхенского центра головокружения свидетельствуют о том, что ВН занимает 6-е место по частоте встречаемости среди всех причин головокружения, в сумме составляя около 8% от всех пациентов с головокружением, и 3-е место среди периферических вестибулопатий, уступая только доброкачественному пароксизмальному позиционному головокружению (ДППГ) и болезни Меньера [5]. Заболевание обычно дебютирует в возрасте от 30 до 60 лет, а максимальное число случаев приходится на 40–50 лет [4]. В педиатрической практике ВН также занимает 3-е место среди причин головокружения [6]. Не выявлено никаких гендерных различий.

Этиология

Наиболее распространенной гипотезой развития ВН является вирусная теория, тем не менее и она базируется на косвенных подтверждениях. Увеличение числа регистри-

руемых случаев ВН приходится на периоды эпидемических вспышек острых респираторных вирусных заболеваний, а примерно в 40% случаев наблюдается сочетанное протекание обоих заболеваний [7]. В некоторых исследованиях при использовании серологических методов диагностики у пациентов с ВН был подтвержден факт перенесенной ими накануне вирусной инфекции, однако, несмотря на повторные попытки, не удалось выделить вирус из крови, респираторного тракта или спинномозговой жидкости этих пациентов [8]. Ограниченность поражения только вестибулярной порцией VIII пары черепного нерва при ВН ставит под сомнение системный характер вирусного воздействия. Напротив, накопленные данные позволяют предположить возможную реактивацию из латентного состояния вируса простого герпеса 1-го типа (ВПГ-1) непосредственно в вестибулярном ганглии. Подобная реактивация описана при идиопатическом парезе лицевого нерва [9]. Подтверждением этого предположения явилось исследование вестибулярных ганглиев, полученных от случайно выбранных людей, при жизни не страдавших ВН. В 2/3 случаев методом полимеразной цепной реакции в ганглии определено наличие ДНК ВПГ-1, а в 70% случаев – транскриптов, связанных с латентностью ВПГ-1 [10, 11]. Кроме того, выявляемые при гистологическом исследовании повреждения вестибулярного нерва при ВН очень схожи с теми, что наблюдаются при синдроме Ханта. Экспериментальным подтверждением вирусной теории является исследование, в котором внедрение мышам ВПГ вызвало вестибулярную дисфункцию и поражение нейронов вестибулярного ганглия [12].

Другие, менее популярные теории, объясняющие развитие ВН, связывают его возникновение с аутоиммунными



процессами или ишемическими явлениями в сосудах лабиринта [13].

Патогенез

Вестибулярный нерв в вестибулярном ганглии делится на две порции: верхнюю и нижнюю. Верхний вестибулярный нерв иннервирует ампулярные рецепторы горизонтального, переднего полукружных каналов, макулу утрикулуса и передневерхнюю часть макулы саккулуса, а нижний вестибулярный нерв иннервирует ампулярный рецептор заднего полукружного канала и макулу задненижней части саккулуса (см. рисунок). Такое деление вестибулярного нерва отчасти объясняет разную интенсивность его поражения при ВН.

Предполагается, что при определенных условиях в нейронах вестибулярного ганглия внезапно начинается репликация ВПГ-1, находящегося до этого в латентном состоянии, что приводит к воспалению и отеку, а также вторичному повреждению самих клеток и их аксонов, проходящих в костных каналах височной кости. Костный канал, в котором проходит верхний вестибулярный нерв, в 7 раз длиннее, содержит больше костных перемычек и выраженных анатомических сужений по сравнению с костным каналом нижнего вестибулярного нерва, у которого, кроме того, еще имеется дополнительный анастомоз [14]. Эти анатомические особенности объясняют нередкое отсутствие поражения нижней части вестибулярного нерва при полном вовлечении в патологический процесс верхней его части. Описанный феномен подтверждается как в видеоимпульсном тесте (vНПТ) и при экспериментальном наложении склеральных электродов, так и наблюдаемыми в клинической практике случаями возникновения ДППГ заднего полукружного канала на стороне поражения у пациентов с ВН, свидетельствующими об отсутствии поражения ампулярного рецептора этого канала [15]. Такое распределение поражения среди вестибулярных рецепторов также опосредованно свидетельствует о том, что повреждение локализуется именно в вестибулярном нерве, а не в рецепторах лабиринта.

Патофизиология

В норме от вестибулярных рецепторов в покое, т.е. при отсутствии движений головой, по аксонам вестибулярных нервов идет одинаковая с обеих сторон нервная импульсация (активность покоя). Эта непрерывная импульсация (частота нервных импульсов примерно 100 Гц, 1800 афферентных волокон с каждого лабиринта, т.е. 1,8 млн потенциалов действия в секунду) передается на вестибулярные ядра ствола мозга через вестибулярные нервы. При ВН патологический процесс, поражающий дистальные отделы вестибулярного нерва, снижает активность покоя нерва с пораженной стороны, вызывая асимметрию в тоне вестибулярных ядер ствола мозга. Эта вестибулярная асимметрия ведет к возникновению спонтанного нистагма (SpN) с медленной фазой, направленной в пораженную сторону (глазодвигательные нарушения), а также к клиническим проявлениям в соответствии с имеющимися связями вестибулярного анализатора: нарушения восприятия (вращательное головокружение, смещение субъективной зрительной вертикали), постуральные (нарушение равновесия в покое и при движении) и вегетативные (тошнота, рвота) нарушения.

Диагностика

Жалобы и анамнез

Основными жалобами пациента с ВН являются:

1. Непрерывное вращательное головокружение.
2. Нарушение равновесия в покое и при ходьбе с тенденцией к падению в сторону поражения.
3. Тошнота и рвота.

Для ВН характерно монофазное течение, когда клинические симптомы развиваются остро или подостро и максимально выражены в среднем от нескольких дней до нескольких недель. Не выявлено каких-либо характерных предшествующих возникновению заболевания триггеров или продромальных симптомов, за исключением эпизодических кратких приступов головокружения в течение нескольких дней до манифестации основных симптомов у некоторых пациентов. При сборе анамнеза значимость сведений о перенесенной вирусной инфекции накануне дебюта ВН является спорной, так как достоверные исследования этого обстоятельства еще не описаны в литературе.

Пациент должен быть прицельно опрошен о наличии таких неврологических симптомов, как нарушение речи, зрения, сильная головная боль, наличие онемения или резкой слабости в конечностях. Эти симптомы характерны для поражения ствола мозга и мозжечка и указывают на центральную вестибулярную патологию, в первую очередь на инсульт.

Клиническое обследование

При клиническом обследовании пациента с ВН патогномичными для данного заболевания являются следующие симптомы:

1. SpN. Чаще всего наблюдается горизонтальный нистагм в сторону здорового уха с ротаторным компонентом, при котором верхний полюс зрачка закручивается также в сторону здорового уха. Этот тип SpN наблюдается при сочетанном поражении верхнего и нижнего вестибуляр-

Таблица 1. Дифференциальная диагностика ВН

Центральные вестибулопатии	Периферические вестибулопатии
<ul style="list-style-type: none"> • Инсульт мозжечка • Инсульт в области нижних отделов ствола мозга • Рассеянный склероз • Вестибулярная мигрень 	<ul style="list-style-type: none"> • Болезнь Меньера • ДППГ • Лабиринтит • Травматическое повреждение костной капсулы лабиринта • Вестибулярная пароксизмия • Синдром Рамзая Ханта • Синдром Когана • Невринома VIII пары черепных нервов

ных нервов, что и объясняет отсутствие вертикального компонента у SpN поражением рецепторов обоих вертикальных каналов. При вовлечении в патологический процесс при ВН только верхней порции вестибулярного нерва наряду с горизонтальным и ротаторным может наблюдаться вертикальный компонент. SpN при ВН является периферическим и, следовательно, подчиняется закону Александра, а именно: его амплитуда уменьшается при фиксации взгляда и увеличивается при отсутствии фиксации взгляда (в очках Френзеля или при видеонистагмоскопии); интенсивность нистагма усиливается при взгляде в сторону быстрого компонента нистагма, и нистагм не меняет направления при изменении направления взгляда [16].

2. *Наклон субъективной зрительной вертикали* в сторону больного уха. Это происходит в результате асимметрии тонуса вестибулярных ядер при одностороннем нарушении афферентной импульсации от вертикальных каналов, или от отолитового рецептора, или от них обоих при совместном поражении. Помимо инструментально-го измерения субъективной зрительной вертикали, высокую диагностическую значимость в клинической практике показал довольно простой в проведении тест с ведром (bucket test) [17].
3. *Положительный тест поворота головы (тест Хальмаги)*. Во время фиксации взгляда пациента на мишени при резком низкоамплитудном повороте головы пациента в горизонтальной плоскости в пораженную сторону фиксируется корректирующая саккада, возвращающая глаза пациента на мишень после поворота. Этот тест наиболее чувствителен в острую стадию заболевания при выраженном проявлении клинической симптоматики и, по данным M.Mandalà, наблюдается у 82% пациентов с ВН [18].
4. Отклонение в *стато-координаторных* и *стато-кинетических тестах*. В простой позе Ромберга, сенсibilизированной позе Ромберга, ходьбе по прямой наблюдается отклонение в сторону пораженного лабиринта. В пальце-носовой, пальце-указательной и пробе Барре-Фишера может выявляться гармоничное отклонение рук в сторону пораженного лабиринта. Перечисленные пробы базируются на вестибулоспинальном рефлексе и асимметрии в тонусе скелетных мышц с двух сторон, реализующимися вследствие асимметрии вестибулярных ядер ствола мозга. Их недостатком является достаточно низкая диагностическая значимость из-за быстроты центральной компенсации поражения этого рефлекса [19].
5. В *глазодвигательных тестах*, таких как тест саккад и плавное слежение, могут выявляться нарушения, особенно при движении мишени в горизонтальной плоскости в сторону, противоположную пораженному уху. Эти отклонения не являются признаком вестибулопатии центрального генеза при наличии явного SpN, имеющие характеристики, описанные в п. 1.
6. *Отсутствие изменения со стороны слуха*. В случае сочетания описанных симптомов и односторонней острой тугоухости выявляемая патология называется лабиринтитом.

Инструментальное обследование

1. *Калорическая проба*. Этот тест является «золотым стандартом» подтверждения лабиринтной дисфункции при наличии асимметрии протекания, вызванных вестибулярных реакций более 25%, что является клинически значимым при оценке по формуле L.Jongkees [20]. При ВН наблюдается гипо- или арефлексия со стороны пораженного лабиринта. Однако следует учитывать, что калорическая проба оценивает функциональное состояние только вестибулоокулярного рефлекса с ампулярного

Таблица 2. Лечебная тактика при ВН

<p>Симптоматическая терапия в острой стадии (1–3 дня)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Дименгидринат 50 мг каждые 6 ч • Меклозин 50 мг каждые 6 ч • Дифенгидрамин 50 мг каждые 6 ч • Метоклопраид 5–10 мг каждые 6 ч • Домперидон 10–20 мг каждые 6 ч • Дифенгидрамин 10–50 мг внутримышечно или внутривенно • Метоклопраид 10–20 мг внутримышечно • Прометазин 10–50 мг внутримышечно или внутривенно • Диазепам 5–10 мг каждые 12 ч внутримышечно
<p>Патогенетическая терапия</p> <ul style="list-style-type: none"> • Метилпреднизолон 100 мг с последующим уменьшением дозы на 20 мг каждый 4-й день и сохранением дозы в 10 мг с 16 по 22-й день приема • Преднизолон 60 мг в течение 5 дней, 40 мг – в 6-й день, 30 мг – 7-й день, 20 мг – 8-й день, 10 мг – 9-й день, 5 мг – 10-й день
<p>Вестибулярная реабилитация</p> <ul style="list-style-type: none"> • Упражнения на адаптацию, замещение, габитуацию • Бетагистина дигидрохлорид (Вестибо) 48 мг в день в течение 2–6 мес

рецептора горизонтального полукружного канала на низких частотах (0,003 Гц) и не выявит патологии при изолированном поражении нижнего вестибулярного нерва (при нижнем ВН).

2. *vНIT*. Этот инструментальный тест по существу дублирует клинический тест поворота головы, в котором наличие корректирующей саккады после поворота головы оценивается визуально врачом. Его отличием является оценка скорости поворота головы с помощью гироскопа, встроенного в очки, а скорости противовращения глаз – с помощью высокочастотной камеры. Это позволяет автоматически подсчитать коэффициент соответствия (gain), представляющий отношение скорости поворота глаз к скорости поворота головы, а также оценить наличие не только явных корректирующих саккад, возникающих после окончания поворота головы, но и выявить скрытые саккады, происходящие во время поворота и не очевидные при визуальном наблюдении. Характерным признаком ВН являются асимметрия gain более 8% за счет его снижения с пораженной стороны и наличие явных и скрытых корректирующих саккад [21, 22]. При помощи vНIT исследуется функциональное состояние не только горизонтальных полукружных каналов, но и вертикальных, что позволяет оценить, поражены ли обе ветви вестибулярного нерва или изолированно верхняя (верхний ВН) или нижняя (нижний ВН).
3. *Вестибулярные миогенные вызванные потенциалы (ВМВП)*. ВМВП оценивают функцию отолитовых рецепторов саккулюса и утрикулюса. Цервикальные ВМВП регистрируются с ипсилатеральной грудино-ключично-сосцевидной мышцы в ответ на стимуляцию макулы саккулюса, поэтому позволяют судить о состоянии нижнего вестибулярного нерва. Отсутствие или снижение цервикальных ВМВП на стороне поражения характерно для нижнего ВН, а также для поражения всех ветвей вестибулярного нерва. Окулярные ВМВП регистрируются с контралатеральной нижней косой мышцы глаза в ответ на звуковую или вибрационную стимуляцию отолитового рецептора утрикулюса, и потому их отсутствие или снижение амплитуды с пораженной стороны свидетельствует о наличии верхнего ВН [23].

Дифференциальная диагностика ВН проводится с заболеваниями как центральной нервной системы, так и периферической. Синдром, наблюдаемый при поражении центральной нервной системы и включающий острое вращательное головокружение, нистагм и нарушение координации, получив название вестибулярного псевдонейронита. Не существует одного надежного теста или метода исследования, которые с абсолютной надежностью подтвердили

бы наличие ВН, а потому дифференциальная диагностика базируется на тщательной оценке клинических и инструментальных тестов и подкрепляется при необходимости методами нейровизуализации (табл. 1).

Дифференциальная диагностика ВН с центральными вестибулопатиями

Характерный для ВН острый вестибулярный синдром может наблюдаться при поражении нижних отделов ствола мозга и мозжечка, а именно – латеральных отделов продолговатого мозга и моста и нижних отделов мозжечка. Наиболее часто это инсульты в бассейне задней нижней мозжечковой артерии, реже – в бассейне передней нижней мозжечковой артерии, затрагивающие медиальное вестибулярное ядро, нижнюю ножку или узелок мозжечка. Особенностью поражения латеральных отделов продолговатого мозга и мозжечка является то, что в патологический процесс нередко вовлекается область входа в ствол VIII пары черепных нервов, а также медиальное и верхнее вестибулярные ядра, что имитирует чисто периферический вестибулярный синдром. В таких случаях причиной поражения может быть не только лакунарный инсульт этих областей, но и формирование в них бляшек при рассеянном склерозе [24–26].

Трудности в диагностике центральных вестибулопатий возникают, только если в дебюте острого вестибулярного синдрома отсутствует другая неврологическая симптоматика, такая как нарушение чувствительности, асимметрия лица, нарушение речи, слабость в конечностях и др. В литературе встречается ряд исследований, которые показывают, что комплексная оценка результатов клинических тестов гораздо надежнее методов нейровизуализации в ранний острый период заболевания. Так, наиболее характерным для острой вестибулопатии центрального генеза, т.е. идентификации псевдонейронита, является сочетание сохранного теста поворота головы, наличия косой девиации и разнонаправленного нистагма при изменении положения взора, что обеспечивает чувствительность и специфичность этого комплекса тестов более 90%, что даже выше, чем у магнитно-резонансной томографии [27].

К центральным вестибулопатиям, от которых также следует дифференцировать ВН, относится *вестибулярная мигрень*. Несмотря на то, что это доброкачественная патология, не приводящая к структурным нарушениям в веществе мозга, на высоте приступа у таких пациентов могут наблюдаться выраженное вращательное головокружение и горизонтальный нистагм. Поставить правильный диагноз в этих случаях помогает сопутствующая головная боль или наличие у пациента мигрени в анамнезе, а также полное разрешение симптоматики в течение 24–72 ч.

Дифференциальная диагностика ВН с периферическими вестибулопатиями

Из наиболее распространенных патологий внутреннего уха ВН прежде всего следует дифференцировать с приступом *болезни Меньера*, особенно при дебюте этого заболевания, когда приступы случаются довольно редко. Небольшая продолжительность приступа, как правило, несколько часов (не больше 12 ч), с полным разрешением вестибулярной симптоматики, наличие подобных приступов в анамнезе, а также наличие нарушений слуха во время приступа в виде заложенности, снижения слуха или шума в ухе позволяют заподозрить именно болезнь Меньера.

В литературе описаны случаи, когда возникали сложности при дифференциальной диагностике ВН и ДППГ. В некоторых случаях ДППГ горизонтального полукружного канала может проявляться не только постоянным головокружением с вегетативной симптоматикой в виде тошноты и рвоты, но и сохраняющимся в положении сидя в покое горизонтальным нистагмом. В таких случаях

особую ценность в дифференциальной диагностике представляет отрицательный тест поворота головы у пациентов с ДППГ [28].

Более редкими заболеваниями, с которыми следует дифференцировать ВН, являются вестибулярная пароксизмия, синдром Рамзая Ханта, синдром Когана. При *вестибулярной пароксизмии* приступы головокружения могут быть довольно частыми, но всегда очень короткими, явный и скрытый нистагм, как правило, при обследовании не выявляется. Для *синдрома Рамзая Ханта* характерны герпетические высыпания в области наружного слухового прохода, жгучие боли в ухе, парезы лицевого нерва, а в ряде случаев и поражение преддверно-улиткового нерва, которое наряду со снижением слуха может манифестировать острым вестибулярным синдромом. При редко встречающемся тяжелом аутоиммунном заболевании – *синдроме Когана* – наблюдаются поражение глаз в виде интерстициального кератита, а также поражение внутреннего уха, проявляющееся стойкой тугоухостью и в ряде случаев односторонней вестибулопатией.

ВН также следует дифференцировать с *лабиринтитом*, основным отличием от которого будет отсутствие при ВН нарушений слуха. При лабиринтите инфекция или токсины попадают непосредственно в лабиринт, а потому происходит сочетанное поражение как вестибулярных рецепторов, так и органа Корти, проявляющееся не только вестибулярной симптоматикой, но и обязательным снижением слуха. Этиологическим фактором могут быть как вирусы, так и бактерии. Последние чаще всего попадают во внутреннее ухо при патологии среднего уха (тимпаногенным путем), вызывая гнойный лабиринтит. При первых признаках осложнения острого среднего отита лабиринтитом показана обязательная госпитализация пациента в ЛОР-стационар для проведения активной консервативной терапии, а в случае ее неэффективности в течение суток проводится санлирующая операция на ухе. В случае осложнения хронического среднего отита лабиринтитом пациенту показана срочная хирургическая санация очага инфекции для профилактики возможных внутричерепных осложнений.

При *переломах костей черепа*, затрагивающих костную капсулу лабиринта, также будет наблюдаться острое выпадение как вестибулярной, так и слуховой функции. Для таких случаев характерны наличие травмы головы в анамнезе, а также выявление линий перелома, затрагивающих лабиринт, при компьютерной томографии.

Невринома VIII пары черепных нервов несравненно чаще проявляется нарушениями слуха, такими как односторонний шум в ухе и тугоухость, чем головокружением. Как правило, головокружение и нарушение равновесия возникают в клинике этого заболевания только при компрессии увеличенной опухолью ствола мозга и клочка мозжечка. «Золотым стандартом» в диагностике невриномы VIII пары является магнитно-резонансная томография с контрастированием, позволяющая выявить ее на ранних стадиях и провести микрохирургическое вмешательство или радиотерапию гамма-ножом [29].

Лечение ВН делится на 3 этапа: симптоматическая, патогенетическая терапия и вестибулярная реабилитация (табл. 2).

Симптоматическая терапия, в первую очередь, заключается в использовании вестибулярных супрессантов для уменьшения вегетативной симптоматики, к которым относятся антигистаминные, противорвотные средства и бензодиазепины. Из антигистаминных средств назначают дименгидрилат в дозировке 50 мг каждые 6 ч, меклозин и дифенгидрамин в аналогичной дозировке. Из противорвотных средств могут быть использованы метоклопрамид в дозировке 5–10 мг каждые 6 ч, домперидон 10–20 мг каждые 6 ч. В случаях особенно сильного головокружения

и многократной рвоты следует назначать препараты внутримышечно или внутривенно, например, дифенгидрамин 10–50 мг внутримышечно или внутривенно, метоклопрамид 10–20 мг внутримышечно, прометазин 10–50 мг внутримышечно или внутривенно. Из бензодиазепинов применяют диазепам 5–10 мг каждые 12 ч. Так как эти препараты, особенно бензодиазепины, тормозят центральную вестибулярную компенсацию, они применяются только в первые несколько дней после дебюта ВН, когда выраженность головокружения, тошноты и рвоты максимальна [30].

Патогенетическая терапия заключается в назначении высоких доз кортикостероидов с постепенным уменьшением дозы. Эффективность кортикостероидов при ВН была подтверждена в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях [31, 32]. Однако Кохрановский обзор, включающий анализ всех публикаций, посвященных этой теме, не счел проведенные исследования достаточными для однозначного утверждения эффективности назначения кортикостероидов при ВН и рекомендовал проведение дополнительного изучения их влияния на качество жизни и уменьшение клинической симптоматики у пациентов с ВН [33]. Несмотря на некоторую противоречивость этих данных, подавляющее большинство врачей назначают кортикостероиды в острую стадию ВН. M.Strupp и соавт. выявили достоверное улучшение результатов калорической пробы при ВН по сравнению с плацебо при назначении метилпреднизолона в дозировке 100 мг с последующим уменьшением дозы на 20 мг каждый 4-й день и сохранением дозы в 10 мг с 16 по 22-й день приема [31]. Приводим также одну из схем 10-дневного курса преднизолона, в том числе используемую нами: 60 мг преднизолона в день в течение 5 дней, 40 мг – в 6-й день, 30 мг – 7-й, 20 мг – 8-й, 10 мг – 9-й, 5 мг – 10-й.

Вестибулярная реабилитация представляет собой индивидуальный курс специальных физических упражнений, составленный врачом и регулярно выполняемый пациентом под его контролем. Эффективность вестибулярной реабилитации была доказана в многочисленных исследованиях и подтверждена в Кохрановском обзоре [34, 35]. В первую очередь используются упражнения на адаптацию, основанные на стимуляции и закреплении быстрых реакции вестибулярной системы на поворот головы при поражении одного из лабиринтов и, соответственно, вестибулоокулярного рефлекса с пораженной стороны за счет биологической обратной связи в виде сокращения визуального образа с сетчатки при повороте головы. В ходе этого упражнения пациент пытается зафиксировать образ мишени при быстрых низкоамплитудных поворотах головы, максимально уменьшая осциллопию. Еще одной разновидностью вестибулярной гимнастики являются *упражнения на замещение*, при выполнении которых пациент использует дублирующие вестибулоокулярный рефлекс глазодвигательные системы, такие как плавное слежение и саккады. Реже всего используются *упражнения на габитуацию*, разработанные для уменьшения симптоматики путем многократной провокации головокружения теми движениями, которые его вызывают [36]. В последующем комплекс расширяется за счет использования упражнений, дублирующих наиболее часто используемые движения в повседневной жизни пациента, что помогает ему максимально быстро вернуться к обычной жизни.

Положительный эффект в виде ускорения вестибулярной компенсации и улучшения качества жизни был отмечен при добавлении к упражнениям бетагистина (Вестибо) в стандартной дозировке 48 мг в день на весь период вестибулярной реабилитации, который может длиться до нескольких месяцев [37, 38]. Вероятно, этот эффект осуществляется за счет антагонистического действия бетаги-

стина на H₃-рецепторы, что подтверждает его дозозависимый эффект по угнетению нейронов латерального и медиального вестибулярных ядер [39].

L.Günther и соавт. высказывают предположение о возможных перспективах использования N-ацетил-L-лейцина для ускорения вестибулярной компенсации при односторонней вестибулярной гипофункции за счет воздействия на мозжечок и таламус [40].

Прогноз

У пациентов с ВН выраженное головокружение с вегетативной симптоматикой продолжается, как правило, несколько дней. В последующем симптомы постепенно уменьшаются, и в среднем значительное нарушение равновесия длится от нескольких дней до нескольких недель. Однако неустойчивость может сохраняться длительное время [41].

Как правило, пациенты переносят ВН 1 раз в жизни. Возможность рецидива ВН оценивается разными авторами в 1,9–10,7% [42, 43]. У части пациентов с ВН может развиться ДППГ, а именно – каналолизитиз заднего полукружного канала с пораженной стороны. Такое наблюдается в случаях верхнего ВН, когда рецептор заднего полукружного канала остается сохранным, а патологический процесс затрагивает остальные полукружные каналы и, вероятно, утрикулус [44]. F.Godemann и соавт. отмечают развитие панических расстройств в 10% случаев после перенесенного ВН [45].

Заключение

ВН – острое заболевание периферической вестибулярной системы, проявляющееся вращательным головокружением, тошнотой, рвотой, нарушением координации. Клиническая картина обусловлена острым односторонним поражением вестибулярного нерва и вестибулярных рецепторов. Основными диагностическими критериями являются отсутствие снижения слуха и неврологической симптоматики, наличие периферического нистагма, положительного теста поворота головы. Лечение заключается в назначении вестибулярных супрессантов и кортикостероидов в острый период и проведении индивидуального курса вестибулярной реабилитации.

Литература/References

- Ruttin B. Zur differentialdiagnose der labyrinth. Horenverkrankungen Z Ohrenheilk 1909; 57: 327–31.
- Dix MR, Hallpike CS. The pathology, symptomatology and diagnosis of certain common disorders of the vestibular system. Ann Otol Rhinol Laryngol 1952; 61 (4): 987–1016.
- Sekitani T, Imate Y, Noguchi T et al. Vestibular neuritis: epidemiological survey by questionnaire in Japan. Acta Otolaryngol (Stockh) Suppl 1993; 503: 9–12.
- Adamec I, Krbot SM, Handzic J et al. Incidence, seasonality and comorbidity in vestibular neuritis. Neurol Sci 2015; 36: 91–5.
- Brandt T, Dieterich M, Strupp M. Vertigo and dizziness – common complaints. 2nd edition. London: Springer, 2013.
- Gioacchini FM, Alicandri-Ciufelli M, Kaleci S et al. Prevalence and diagnosis of vestibular disorders in children: a review. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2014; 78: 718–24.
- Walford P. Vertigo and influenza. BMJ 1949; 1: 821–2.
- Matsuo T. Vestibular neuritis-serum and CSF virus antibody titer. Auris Nasus Larynx 1986; 13 (1): 11–34.
- Arbusow V, Derfuss T, Held K et al. Latency of herpes simplex virus type-1 in human geniculate and vestibular ganglia is associated with infiltration of CD8+ T cells. J Med Virol 2010; 82 (n): 1917–20.
- Arbusow V, Schulz P, Strupp M et al. Distribution of herpes simplex virus type 1 in human geniculate and vestibular ganglia: implications for vestibular neuritis. Ann Neurol 1999; 46 (3): 416–9.
- Theil D, Derfuss T, Strupp M et al. Cranial nerve palsies: herpes simplex virus type 1 and varicella-zoster virus latency. Ann Neurol 2002; 51: 273–4.
- Esaki S, Goshima F, Kimura H et al. Auditory and vestibular defects induced by experimental labyrinthitis following herpes simplex virus in mice. Acta Otolaryngol 2011; 131 (7): 684–91.

13. Brandt T, Dieterieh M, Strupp M. Vertigo and dizziness; common complaints. London: Springer, 2005.
14. Gianoli G, Goebel J, Mowry S et al. Anatomic differences in the lateral vestibular nerve channels and their implications in vestibular neuritis. *Otol Neurotol* 2005; 26: 489–94.
15. Fetter M, Dichgans J. Three-dimensional human VOR in acute vestibular lesions. *Ann NY Acad Sci* 1996; 781: 619–21.
16. Alexander G. Die Ohrenkrankheiten im Kindesalter. In: Schlossmann A (ed) *Handbuch der Kinderheilkunde*. Leipzig: Verlag von F.C.W.Vogel, 1912.
17. Zwergal A, Rettinger N, Frenzel C et al. A bucket of static vestibular function. *Neurology* 2009; 72 (19): 1689–92. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181a55ecf
18. Mandalà M, Nuti D, Broman AT, Zee DS. Effectiveness of careful bedside examination in assessment, diagnosis, and prognosis of vestibular neuritis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 134 (2): 164–9. DOI: 10.1001/archoto.2007.35
19. Лучихин Л.А., Кунельская Н.Л., Гусева А.Л. и др. Диагностическая значимость клинических методов исследования глазодвигательных реакций при головокружении. *Вестн. оториноларингологии*. 2015; 2 (80): 8–11. / Luchikhin L.A., Kuneľskaia N.L., Guseva A.L. i dr. Diagnosticheskaia znachimost' klinicheskikh metodov issledovaniia glazodvigatel'nykh reaktcii pri golovokruzhenii. *Vestn. otorinolaringologii*. 2015; 2 (80): 8–11. [in Russian]
20. Jongkees LB, Maas J, Philipszoon A. Clinical electronystagmography: a detailed study of electronystagmography in 341 patients with vertigo. *Pract Otorhinolaryngol (Basel)* 1962; 24: 65–93.
21. Yang CJ, Lee JY, Kang BC et al. Quantitative analysis of gains and catch-up saccades of video-head impulse testing by age in normal subjects. *Clin Otolaryngol* 2015. DOI: 10.1111/coa.12558
22. Mossman B, Mossman S, Purdie G, Schneider E. Age dependent normal horizontal VOR gain of head impulse test as measured with video-oculography. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2015; 44: 29. DOI: 10.1186/s40463-015-0081-7
23. Adamec I, Skorić MK, Handžić J et al. The role of cervical and ocular vestibular-evoked myogenic potentials in the follow-up of vestibular neuritis. *Clin EEG Neurosci* 2014; 45 (2): 129–36. DOI: 10.1177/1550059413483452
24. Park HK, Kim JS, Strupp M, Zee DS. Isolated floccular infarction: impaired vestibular responses to horizontal head impulse. *J Neurol* 2013; 260 (6): 1576–82. DOI: 10.1007/s00415-013-6837-y
25. Thömke F, Hopf HC. Pontine lesions mimicking acute peripheral vestibulopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66 (3): 340–9.
26. Парфенов В.А., Абдулина О.В., Замерград М.В. Дифференциальный диагноз, прогноз и лечение острого вестибулярного головокружения. *Неврол. журн.* 2007; 12 (6): 21–5. / Parfenov V.A., Abdulina O.V., Zamergrad M.V. Differentsial'nyi diagnoz, prognoz i lechenie ostrogo vestibuliarnogo golovokruzheniia. *Nevrol. zhurn.* 2007; 12 (6): 21–5. [in Russian]
27. Newman-Toker DE, Curthoys IS, Halmagyi GM. Diagnosing Stroke in Acute Vertigo: The HINTS Family of Eye Movement Tests and the Future of the "Eye ECG". *Semin Neurol* 2015; 35 (5): 506–21. DOI: 10.1055/s-0035-1564298
28. Asprella-Libonati G. Lateral canal BPPV with Pseudo-Spontaneous Nystagmus masquerading as vestibular neuritis in acute vertigo: a series of 273 cases. *J Vestib Res* 2014; 24 (5–6): 343–9. DOI: 10.3233/VES-140532
29. Кунельская Н.Л., Байбакова Е.В., Янюшкина Е.С. и др. Ранняя диагностика акустической шванномы. *Вестн. оториноларингологии*. 2015; 80 (4): 85–7. / Kuneľskaia N.L., Baibakova E.V., Ianiushkina E.S. i dr. Ranniaia diagnostika akusticheskoi shvannomy. *Vestn. otorinolaringologii*. 2015; 80 (4): 85–7. [in Russian]
30. Walker MF. Treatment of vestibular neuritis. *Curr Treat Options Neurol* 2009; 11 (1): 41–5.
31. Strupp M, Zingler VC, Arbusow V et al. Methylprednisolone, valacyclovir, or the combination for vestibular neuritis. *N Engl J Med* 2004; 351 (4): 354–61.
32. Shupak A, Issa A, Golz A et al. Prednisone treatment for vestibular neuritis. *Otol Neurotol* 2008; 29 (3): 368–74. DOI: 10.1097/MAO.0b013e3181692804
33. Fishman JM, Burgess C, Waddell A. Corticosteroids for the treatment of idiopathic acute vestibular dysfunction (vestibular neuritis). *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 5: CD008607. DOI: 10.1002/14651858.CD008607.pub2
34. Hall CD, Herdman SJ, Whitney SL et al. Vestibular Rehabilitation for Peripheral Vestibular Hypofunction: An Evidence-Based Clinical Practice Guideline: from the American Physical Therapy Association Neurology Section. *J Neurol Phys Ther* 2016; 40 (2): 124–55. DOI: 10.1097/NPT.000000000000120
35. McDonnell MN, Hillier SL. Vestibular rehabilitation for unilateral peripheral vestibular dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 1: CD005397. DOI: 10.1002/14651858.CD005397.pub4
36. Herdman SJ. Vestibular rehabilitation. *Curr Opin Neurol* 2013; 26 (1): 96–101. DOI: 10.1097/WCO.0b013e32835c5ec4
37. Naguib MB, Madian YT. Betahistine dihydrochloride with and without early vestibular rehabilitation for the management of patients with balance disorders following head trauma: a preliminary randomized clinical trial. *J Chiropr Med* 2014; 13 (1): 14–20. DOI: 10.1016/j.jcm.2014.01.011
38. Karapolat H, Celebisoy N, Kirazli Y et al. Does betahistine treatment have additional benefits to vestibular rehabilitation? *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010; 267 (8): 1207–12. DOI: 10.1007/s00405-010-1216-0
39. Botta L, Mira E, Valli S et al. Effects of betahistine and of its metabolites on vestibular sensory organs. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2001; 21 (3 Suppl. 66): 24–30.
40. Günther L, Beck R, Xiong G et al. N-acetyl-L-leucine accelerates vestibular compensation after unilateral labyrinthectomy by action in the cerebellum and thalamus. *PLoS One* 2015; 10 (3): e0120891. DOI: 10.1371/journal.pone.0120891
41. Baloh RW. Clinical practice. Vestibular neuritis. *N Engl J Med* 2003; 348 (11): 1027–32.
42. Huppert D, Strupp M, Theil D et al. Low recurrence rate of vestibular neuritis: a long-term follow-up. *Neurology* 2006; 67 (10): 1870–1.
43. Kim YH, Kim KS, Kim KJ et al. Recurrence of vertigo in patients with vestibular neuritis. *Acta Otolaryngol* 2011; 131: 1172–7.
44. Balatsouras DG, Koukoutsis G, Ganelis P et al. Benign paroxysmal positional vertigo secondary to vestibular neuritis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014; 271 (5): 919–24. DOI: 10.1007/s00405-013-2484-2
45. Godemann F, Schuller J, Uhlemann H et al. Psychodynamic vulnerability factors in the development of panic disorders—a prospective trial in patients after vestibular neuritis. 45. *Psychopathology* 2009; 42 (2): 99–107. DOI: 10.1159/000203342

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Пальчун Владимир Тимофеевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова», ГБУЗ «НИКИО им. Л.И.Свержевского», засл. деятель науки РФ. E-mail: lorrsmu@mail.ru
Гусева Александра Леонидовна – канд. мед. наук, ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»
Байбакова Елена Викторовна – канд. мед. наук, ГБУЗ «НИКИО им. Л.И.Свержевского»
Макоева Арина Артуровна – ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

Коморбидный пациент в реальной клинической практике

М.В.Путилина✉

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

Первое место по распространенности среди отдельных форм нарушений мозгового кровообращения занимает хроническая ишемия головного мозга (ХИМ). ХИМ – особая разновидность сосудистой церебральной патологии, обусловленная медленно прогрессирующим диффузным нарушением кровоснабжения головного мозга с постепенно нарастающими разнообразными дефектами его функционирования. Клинико-эпидемиологические исследования показывают, что у пациентов старшей возрастной группы на одного больного приходится в среднем от 2 до 4 заболеваний, каждое из которых может быть самостоятельной причиной ХИМ или же коморбидным фоном для других. Очень часто в этой возрастной группе трудно выделить один фактор риска цереброваскулярного заболевания, в основном встречаются комбинации двух, а иногда и трех факторов. Медикаментозная терапия у коморбидных пациентов должна быть этапной для предотвращения полипрагмазии и в то же время комплексной. Применение комбинации лекарственных препаратов, воздействующих на основные патогенетические механизмы патологических процессов (энергодефицит, нарушение целостности мембран клеток, нейромедиаторный дисбаланс), позволяет решить эти проблемы и соблюсти нейробиохимическое равновесие: с одной стороны, воздействовать на все звенья ишемического каскада, с другой – регулировать энергетические и трофические возможности организма в целом.

Ключевые слова: коморбидность, хроническая ишемия головного мозга, цитиколин, холина альфосцерат.

Для цитирования: Путилина М.В. Коморбидный пациент в реальной клинической практике. Consilium Medicum. 2017; 19 (2): 71–79.

Review

Patient comorbidity in clinical practice

M.V.Putilina✉

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
✉profput@mail.ru

Abstract

The first place on the prevalence of certain forms of cerebral circulatory disorders is taken by a chronic ischemia of the brain (CIB). CIB is a special type of vascular cerebral pathology, caused by a slowly progressive diffuse violation of cerebral blood flow with gradually increasing variety of defects in its functioning. Clinical and epidemiological studies have shown that older patients per patient on average from 2 to 4 diseases, each of which may be the cause of self-sufficient CIB reason or be comorbid backdrop for others. Very often, this age group is difficult to identify a risk factor for cerebrovascular diseases are more common combination of the two, and sometimes three factors. Drug therapy in comorbid patients should be graded to prevent polypharmacy and at the same time complex. Use of a combination of drugs that act on the main pathogenetic mechanisms of pathological processes (power shortage, disturbance of cell membrane integrity, neurotransmitter imbalances), allows us to solve these problems and keep neurobiohimicheskoe balance: on the one hand to work on all parts of the ischemic cascade, on the other hand to adjust the energy and trophic capabilities of the organism as a whole.

Key words: comorbidity, chronic cerebral ischemia, citicoline, choline alfoscerate.

For citation: Putilina M.V. Patient comorbidity in clinical practice. Consilium Medicum. 2017; 19 (2): 71–79.

В Российской Федерации, как и в большинстве экономически развитых стран, сложилась ситуация, характеризующаяся увеличением в составе населения абсолютной численности и доли лиц пожилого и старческого возраста. Число людей в возрасте старше 60 лет в России составляет примерно 20% от общей популяции [1]. Число пенсионеров составляет 30 млн – 1/5 часть всех граждан РФ, из них 3,2 млн человек – в возрасте 80 лет и старше. Процесс старения населения особенно выражен в Европейской части России, где доля лиц старше трудоспособного возраста превышает 23%. Болезни людей пожилого возраста стали актуальной проблемой для теоретической и практической медицины. Прогрессирующее уменьшение адаптационных возможностей организма, изменение его реактивности создают условия для развития патологии [2]. Уровень заболеваемости у пожилых людей (60–74 года) почти в 2 раза выше, а у лиц старческого возраста (75 лет и старше) – в 6 раз выше, чем у лиц молодого возраста.

В литературе последних лет достаточно широко освещается понятие **коморбидности** – одновременного поражения двух или более органов и систем организма. Коморбидность может протекать по типу *синтропии* – *поражения органов под влиянием общих патогенетических факторов* или *интерференции* – возникновения одного забо-

левания под влиянием другого. Несмотря на большое количество различных определений коморбидности, значение термина наиболее полно отражает следующее: под заболеваниями или нарушениями, которые коморбидны конкретному заболеванию, понимаются такие *нарушения, которые встречаются при этом заболевании наиболее часто и имеют с ним некоторые совместные этиологические или патогенетические механизмы* [3]. Таким образом, коморбидность – сосуществование двух и/или более синдромов (транссиндромальная) или заболеваний (транснозологическая) у одного пациента, патогенетически взаимодействующих между собой или совпадающих по времени (хронологическая). Одно из них создает условия для развития другого, первое является этапом развития второго. Оба состояния служат результатом патологического процесса, различия обусловлены влиянием внешних факторов, но при этом выявляются единые механизмы патогенеза [4]. Существуют две модели коморбидности: модель, ориентированная на дескриптивные диагностические классы (т.е. наличие более чем одного расстройства у человека в определенный период жизни), и модель, рассматривающая относительный риск человека с одним заболеванием (расстройством) приобрести другое расстройство [5]. В клинической практике чаще встречается

первая модель (взаимодействие нескольких факторов, таких как возраст, соматические заболевания, лекарственная полипрагмазия) [6].

Число коморбидных пациентов существенно связано с возрастом. Анализ 10-летнего австралийского исследования выявил, что около 50% пожилых пациентов с артритом имеют артериальную гипертензию (АГ), 20% – сердечно-сосудистые заболевания, 14% – диабет и 12% – психические расстройства [6]. Более 60% пациентов с бронхиальной астмой имеют артрит, 20% – сердечно-сосудистые заболевания и 16% – диабет. Среди пациентов с сердечно-сосудистыми болезнями 60% имели артрит, 20% – диабет и 10% – бронхиальную астму или психические проблемы. Сочетание двух и более заболеваний (мультиморбидность) увеличивается с 10% в возрасте до 19 лет до 80% – у лиц 80 лет и старше [7]. У 72,4% пациентов, перенесших ишемический инсульт, имелась ишемическая болезнь сердца, у 23% – инфаркт миокарда, у 35,5% – мерцательная аритмия, 26,5% страдали сахарным диабетом (СД) [8]. Ряд авторов отмечают, что для возраста 60–65 лет характерно наличие $5,2 \pm 1,7$ заболеваний, для 66–70 лет – $5,4 \pm 1,4$, для 71–75 лет – $5,6 \pm 1,7$, для 76–80 лет – $5,8 \pm 1,6$, для 81–85 лет – $5,8 \pm 1,8$, для 86–90 лет – $4,4 \pm 1,64$, для 91–95 лет – $3,2 \pm 0,5$ [9]. С возрастом постепенно накапливается число заболеваний, особенно хронических, снижаются возможности адаптации как к экзогенным, так и к эндогенным воздействиям. У пожилых людей наблюдается склонность к медленно нарастающим, вялотекущим патологическим процессам. Очевидно, что любое соматическое заболевание в пожилом возрасте коморбидно цереброваскулярными заболеваниями (ЦВЗ), что затрудняет раннюю диагностику и терапию последних. При этом основной проблемой является сложность выявления неврологических симптомов у многих больных с соматической патологией. В результате большинство таких пациентов остаются без адекватной диагностики и медикаментозной терапии на начальных стадиях.

Среди отдельных форм нарушений мозгового кровообращения 1-е место по распространенности занимает хроническая ишемия головного мозга (ХИМ) [9]. Клинико-эпидемиологические исследования показывают, что у пациентов старшей возрастной группы на одного больного приходится в среднем от 2 до 4 заболеваний, каждое из которых может быть самостоятельной причиной ХИМ или же коморбидным фоном для других. Очень часто в этой возрастной группе трудно выделить 1 фактор риска ЦВЗ, чаще встречаются комбинации 2, а иногда и 3 факторов [10].

Основными корригируемыми факторами развития ХИМ являются атеросклероз и гипертоническая болезнь. Практически у 50% больных старше 60 лет атеросклероз сочетается с АГ, поэтому возрастает роль гипертонических кризов в развитии цереброваскулярной патологии. Даже пограничная АГ способствует прогрессированию или клиническому проявлению бессимптомно протекавших сосудистых поражений головного мозга [11].

Значимость патологии соматических систем в генезе неврологических нарушений ХИМ не вызывает сомнений. При этом ведущая роль придается кардиологическим заболеваниям. Цереброваскулярные нарушения при ишемической болезни сердца по мере старения значительно учащаются. Наличие нарушений сократительной способности сердца приводит к усугублению сосудистой мозговой недостаточности [12]. Снижение мозгового кровотока, гипоксия тканей мозга обуславливают дисфункцию регуляторных механизмов центральной нервной системы, в частности, регулирующих сердечно-сосудистую деятельность. Выраженное поражение сердца и коронарных сосудов, вызывая ухудшение мозгового кровотока, в конечном итоге может приводить к вторичным гипокси-

ческим поражениям мозга с развитием диапедезных геморрагий, очагов некроза с формированием кист, лакун, более многочисленных в области базальных ганглиев. В свою очередь, церебральный атеросклероз может рассматриваться как дополнительный экстракардиальный фактор, способствующий более тяжелому течению ишемической болезни сердца [13].

Важная этиологическая роль в развитии ишемии головного мозга отводится стрессорной или симптоматической гипергликемии и СД типа 2 [14]. Повышенная концентрация глюкозы в крови у больных предрасполагает к отеку мозга, развитию лактацидоза, разрушению нервных клеток. Высокий уровень глюкозы в крови способствует повышению агрегационной способности форменных элементов крови, угнетает дезагрегацию, снижает фибринолитическую активность. Другим неблагоприятным эффектом гипергликемии является гликозирование гемоглобина, что повышает его сродство к кислороду и затрудняет его отдачу тканям. Это усугубляет тканевую гипоксию и снижает выживаемость нервных клеток в условиях дефицита мозгового кровотока.

Патогенез ХИМ обусловлен недостаточностью мозгового кровообращения в относительно стабильной ее форме или в виде повторных кратковременных эпизодов дисциркуляции. В результате патологических изменений сосудистой стенки, развивающихся вследствие различных этиологических факторов, происходит нарушение ауторегуляции мозгового кровообращения. Возникает прямая зависимость от состояния ауторегуляции системной гемодинамики, также оказывающейся нестабильной вследствие заболеваний сердечно-сосудистой системы. К этому добавляются нарушения нейрогенной регуляции гемодинамики. Ишемия сопровождается гипоксией, повышением парциального давления кислорода в тканях.

Гипоксия мозга приводит к дальнейшему повреждению механизмов ауторегуляции мозгового кровообращения. Пусковым механизмом повреждающего действия ишемии на мозг является снижение уровня высокоэнергетических фосфатов. Недостаток кислорода стимулирует переход на анаэробный гликолиз, обеспечивающий сохранение возможности синтеза аденозинтрифосфата (АТФ) и приводящий к накоплению молочной кислоты, что ведет к выраженной лактоацидозу. Это проявляется в снижении величины рН в ткани мозга. Величина рН влияет на регуляцию локального мозгового кровотока, который в свою очередь обеспечивает доставку O_2 к ткани. Величина рН определяет функционирование клеточных мембран и активность ферментов, участвующих в гликолизе. Установлено, что в условиях неполной ишемии или при попытке неадекватной реперфузии происходит дальнейшее снабжение мозга энергетическим субстратом (глюкозой) для анаэробного гликолиза, а это ведет к усилению лактоацидоза и углублению поражения нейронов. Истощение энергетического субстрата приводит к нарушению функции Ka^+/Na^+ -насоса, возникает деполяризация клеточных мембран, нарушается их проницаемость. Ионы кальция в значительных количествах поступают из внеклеточной жидкости внутрь клеток. Включаются дополнительные повреждающие механизмы, в том числе высвобождение свободных жирных кислот, накопление свободных радикалов, стимулирующих процессы перекисного окисления липидов, что приводит к быстрой гибели нейронов [15]. В процессе развития ишемии избирательно нарушаются механизмы синаптической передачи. В мозге увеличивается внеклеточная концентрация γ -аминомасляной кислоты и глутамата. В ишемизированной ткани уменьшается синтез дофамина и норадреналина, ацетилхолина, высвобождение серотонина возрастает. Кроме того, высвобождение катехоламинов на пресинаптическом уровне может, по-видимому, вызвать усиление активности нейронов и возникновение дополни-

тельных потребностей в энергетическом субстрате, что в условиях его дефицита при ишемии углубляет поражение не только головного мозга, но и организма в целом. Важно помнить, что все специфические неврологические симптомы связаны с патологией нейромедиаторной системы. Таким образом, ишемизированными становятся все органы, но клинические проявления болезни можно ждать со стороны так называемых генетически детерминированных органов-мишеней.

Коморбидность ЦВЗ и соматической патологии

ХИМ той или иной степени выраженности коморбидна с большинством нозологических форм соматической патологии (болезни бронхолегочной системы, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, синдром раздраженного толстого кишечника и др.) [16].

Бронхолегочная система

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) приводит к поражению нервной системы вследствие нарушения вентиляции легких, гипоксии, гиперкапнии, затруднения венозного оттока из полости черепа и снижения регионарного мозгового кровотока. Наиболее часто встречаются синдромы ХИМ в виде псевдоневротических расстройств: депрессии (в 25,6% случаев), венозной энцефалопатии и деменции. Реже ХОБЛ осложняется доброкачественной внутричерепной гипертензией, эпизодами потери сознания при кашле (беталепсия) и избыточной сонливостью (пикнолепсия). В случаях выраженной и длительной декомпенсации ХОБЛ может приводить к развитию венозных инсультов с наличием общемозговых симптомов у 50% больных и плохим регрессом очаговых неврологических симптомов, которые зависят от пораженного сосудистого бассейна [17].

Желудочно-кишечный тракт и печень

Хронический атрофический гастрит, дуоденит, колит могут приводить к нарушению всасывания белков, микроэлементов и витаминов. Дефицит витаминов группы В проявляется синдромом Корсакова (офтальмоплегией, нистагмом, атаксией, деменцией).

Заболевание тонкого кишечника в фазе развернутых клинических проявлений за счет развития гипокальциемии и гипокалиемии сопровождается неврологическими симптомами у 36% больных в виде поражения периферических нервов, мозжечковой атаксии, деменции, парциальных судорожных приступов [18].

Язвенный колит (болезнь Крона) вследствие перекрестных аутоиммунных реакций может способствовать поражению центральной и периферической нервной системы у 40–50% больных. При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного и спинного мозга обнаруживаются очаги демиелинизации, схожие с рассеянным склерозом. Возможны тромбоэмболические осложнения в виде церебральных венозных тромбозов.

Хронический гепатит, цирроз печени практически у всех больных осложняются печеночной энцефалопатией. В ее патогенезе основное значение отводится токсическому действию на нервную систему аммиака и аминокислотному дисбалансу. Следствием этих патологических процессов являются изменения постсинаптических рецепторов, медиаторного обмена, проницаемости гематоэнцефалического барьера, гипоксия нейронов, что вызывает соответствующие неврологические нарушения, клинически проявляющиеся в виде печеночной энцефалопатии.

Мочевыводящая система

Хроническая патология почек (хронический пиелонефрит, гломерулонефрит) сопровождается развитием уремической энцефалопатии с дизартрией, кинетическим тремо-

ром рук, снижением когнитивных функций, липотимией, вегетативными нарушениями в виде ортостатической гипотензии, импотенцией, синдромом беспокойных ног.

Для острой почечной патологии характерны: синдром повышения внутричерепного давления, парциальные и генерализованные судорожные приступы, миоклонии в конечностях (уремические миоклонии), менингеальные знаки, гипертермия и расстройство сознания [19].

Эндокринная система

СД в настоящее время рассматривается как самостоятельный этиологический фактор в развитии сосудистой патологии мозга [20]. СД приводит к неврологическим нарушениям у 40–60% больных. Их частота и тяжесть зависят от типа диабета (1 или 2), длительности его течения и уровня повышения сахара в крови. Неврологические нарушения включают разнообразные невротические и психопатоподобные изменения, включая депрессию у 32,2% больных. Характерно появление дистальной симметричной полиневропатии, в развитии которой основное значение имеет микроангиопатия. Возможно поражение черепных нервов (чаще лицевого и глазодвигательного). Гипогликемические состояния, чаще возникающие при неадекватно высокой дозе сахароснижающих средств (при уровне глюкозы в крови менее 1,7–2,3 ммоль/л), могут проявляться психомоторным возбуждением или гиперсомнией, парциальными либо вторично-генерализованными судорожными приступами [21].

Гипертиреоз проявляется вегетативно-сосудистыми пароксизмами (паническими атаками), возникновением или учащением приступов мигрени, психотическими нарушениями, головной болью мышечного напряжения, постуральным и кинетическим тремором рук. Их причина – интоксикация тиреоидными гормонами, вторичные метаболические и сосудистые нарушения. Достаточно часто (70–91,5%) формируются тиреотоксическая энцефалопатия и эндокринная офтальмопатия (39%).

Гипотиреоз (микседема) часто сопровождается депрессией (24,2%), замедленностью мышления и внимания, повышенной сонливостью. Реже диагностируются мозжечковая атаксия, обусловленная атрофическим процессом в черве мозжечка, экстрапирамидный синдром (ригидность, олигобрадикинезия), миопатический (псевдогипертрофия икроножных мышц, болезненность мышц при движении и пальпации) и миотонический (отсутствие расслабления мышц кистей при их сильном сжатии) синдромы.

Гиперпаратиреоз имеет клинические проявления ХИМ в виде слабости, повышенной мышечной утомляемости, снижения памяти на текущие события.

Гипопаратиреоз сопровождается гипокальциемией и гиперфосфатемией. В неврологическом статусе отмечаются полиневропатия, снижение когнитивных функций, эпилептические припадки, синдром паркинсонизма.

Болезни соединительной ткани

Неврологические нарушения при болезнях соединительной ткани включают транзиторные ишемические атаки, инфаркты мозга, психотические расстройства [22].

Узелковый полиартериит в течение первого года болезни приводит к инфаркту мозга в 10,2% и транзиторным ишемическим атакам – в 20,5% случаев. Продолжительность заболевания повышает вероятность инфаркта мозга до 14,6% и транзиторных ишемических атак – до 37,8%.

Классические неврологические проявления склеродермии – синдром Рейно и тригеминальная невралгия.

Неврологические проявления ХИМ при синдроме Шегрена включают сенсорную полиневропатию, множественную мононевропатию краниальных либо периферических нервов, острые инсультоподобные эпизоды с общемозго-

вой и очаговой симптоматикой, энцефалопатию с когнитивными нарушениями, асептические менингиты, хронические дистимии, проксимальные миозиты.

Первичный антифосфолипидный синдром вследствие аутоиммунной коагулопатии, артериальных и венозных тромбозов провоцирует появление инфаркта мозга (70,5%) и транзиторные ишемические атаки (29,4%). Реже заболевание проявляется приступами мигрени, парциальными и вторично-генерализованными приступами, экстрапирамидным синдромом, хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатией и деменцией [23].

Кроветворная система

Железодефицитная анемия проявляется астеническим синдромом (слабость, утомляемость, раздражительность), шумом в ушах, эпизодами липотимий, недифференцированной головной болью. Серповидно-клеточная анемия может осложниться артериальными тромбозами с формированием инфарктов головного и спинного мозга, радикулитом или радикуломиелоишемией и синдромом Лермитта [24].

Неврологические нарушения миеломной болезни включают развитие амилоидной ангиопатии, когнитивную дисфункцию [25].

Полицитемии (эритремии) вызывают тромботические осложнения вследствие повышения вязкости крови, хронического диссеминированного внутрисосудистого свертывания в мозговых артериях, венах и венозных синусах, переполнения кровью сосудов. Клинически это проявляется транзиторными ишемическими атаками, повторными лакунарными инфарктами головного и спинного мозга.

Гемофилии (тромбофилии) приводят к вторичному поражению нервной системы вследствие нарушения системы свертывания и фибриногенеза, дефицита антитромбиновых протеинов С, S, плазминогена и его активаторов, патологии тромбоцитарного звена, метаболических расстройств, включая липидный обмен, гипергомоцистеинемию, гемоглобинопатию. Неврологические нарушения регистрируются в молодом возрасте. Как правило, проявляются развитием когнитивных нарушений и венозной энцефалопатией.

Коморбидность ХИМ и соматической патологии требует особого подхода к терапии. Важно помнить, что отсутствие полной уверенности в патологическом характере нарушений и конкретном диагнозе не должно быть поводом для бездействия врача, поскольку именно на ранних этапах болезни патогенетическая терапия имеет наибольшие шансы на успех.

Терапия коморбидных пациентов в реальной клинической практике

Врачу-клиницисту необходимо соблюдать следующее правило: предупредить или замедлить лучше, чем длительно и не всегда эффективно лечить. Понимание молекулярных компонентов, лежащих в основе функциональных нарушений и повреждений микрососудов, вместе с возможностью с помощью МРТ-технологий определять действие повреждения эндотелия на состояние малых сосудов головного мозга формируют фундамент для адекватной, патогенетически обоснованной терапии. Это воздействие должно быть этапным, комплексным и направленным на коррекцию патохимических нарушений в целом и нейротрансмиттерного дисбаланса в частности.

Остановимся детально на этих этапах.

Первый этап: воздействие на факторы, усугубляющие течение сосудистых заболеваний головного мозга. Включает адекватное лечение АГ, гиперхолестеринемии, повышенной агрегации тромбоцитов и вязкости крови, СД,

мерцательной аритмии, курения, алкоголизма и др. Назначаются специальные препараты (антигипертензивные, статины, гепатопротекторы и т.д.).

Второй этап: улучшение кровоснабжения мозга, метаболизма нервных клеток, находящихся в условиях ишемии и гипоксии [26].

Для выбора методики лечения на этом этапе врачу следует учитывать возможность комбинации препаратов, отсутствие при их взаимодействиях побочных эффектов и осложнений.

Клиническая симптоматика поражения мозга на начальных стадиях ХИМ минимальна, так как энергетические ресурсы самого организма еще некоторое время могут компенсировать энергодефицит. В то же время уже происходит резкое снижение содержания фосфолипидов в мозге, причем лимитирующими звеньями в этом процессе служат как ослабление биосинтеза, так и усиление деградации фосфатидилхолина за счет активации ведущего фермента катаболизма фосфолипидов – фосфолипазы А₂ [27]. Роль фосфолипидов в головном мозге чрезвычайно велика. Они формируют структурно-функциональную основу нейрональных мембран, обеспечивающих деятельность нервных клеток и мозга в целом (поддержание ионного баланса и активности мембраносвязанных ферментов, обеспечение проведения нервного импульса и др.), являясь важной составляющей липопротеинов крови, и необходимы для образования и функционирования большинства из них. При их отсутствии или недостатке возникают серьезные нарушения транспорта холестерина. Поскольку фосфолипиды являются основным структурным компонентом всех клеточных мембран, то от них напрямую зависят многочисленные функции клетки. Через наружную клеточную мембрану внутрь клетки поступают все питательные вещества, некоторые гормоны, витамины, биологически активные вещества, и в то же самое время выделяются продукты жизнедеятельности, токсины. При потере мембраной своих жидкостных свойств такой транспорт сразу нарушается. Холестерин и насыщенные жирные кислоты делают мембрану твердой, ригидной, маловосприимчивой. Фосфолипиды с ненасыщенными жирными кислотами, наоборот, повышают текучесть и чувствительность мембран, улучшают проницаемость. Соотношение холестерина/фосфолипиды с возрастом, как правило, увеличивается в пользу холестерина. Это рассматривают как один из факторов старения организма, поскольку мембраны становятся жесткими и хуже начинают реагировать на гормональные и другие сигналы. Поступление дополнительных количеств фосфолипидов в организм способно «омолаживать» клеточные мембраны. Кроме фосфолипидов и холестерина в мембрану также встроены различные белки, которые являются рецепторами для гормонов, ферментов, биологически активных веществ. Нормальное функционирование этих белков напрямую зависит от окружающих их фосфолипидов.

В последние годы изучена роль фосфолипидов в процессах гемокоагуляции. Внутрисосудистое фибринообразование характеризуется глубокими расстройствами биохимии свертывающей системы крови с одновременными нарушениями количественных соотношений между нейтральными и кислыми категориями фосфолипидов [28, 29]. Процесс трансформации фибриногена в фибрин, сопровождающийся уменьшением количественного содержания кислых фосфолипидов и возрастанием уровня нейтральных фосфолипидов, вносит существенные сдвиги в соотношения между указанными группами фосфолипидов. Он характеризуется в каждом конкретном случае их про- и антикоагулянтной активностью. Это может проявляться стимулирующим или ингибирующим действием указанных соединений на протромбиновое время, тромбопластическую активность, время свертывания

крови, количество фибриногена и фибринолитическую активность.

Из фосфатидилхолина в организме образуется один из основных нейромедиаторов – ацетилхолин. В условиях ишемии значительно ослабляется физиологический механизм синтеза эндогенного CDP-холина за счет нарушения энергетического метаболизма и дефицита макроэргических соединений, поэтому необходима своевременная коррекция этого медиатора. Сегодня этот механизм рассматривается как один из ведущих нейрохимических механизмов старения мозга и основной компонент поражения нейронов при различных формах цереброваскулярной патологии. При несвоевременной коррекции деструкция структурно-функциональных компонентов нейрональных мембран становится необратимой.

Таким образом, приоритетно назначение препаратов, влияющих на фосфолипиды и продукты их метаболизма. Использование на этом этапе химически синтезированных, чужеродных лекарственных средств потребует дополнительного назначения других медикаментов. В то же время естественные метаболиты биохимических процессов в организме при монотерапии позволяют уже на ранних стадиях заболевания уменьшить прогрессирование процесса и предотвратить дальнейшую дегенерацию нейрона.

С этой точки зрения несомненный интерес представляют данные об использовании цитиколина – лекарственного средства, широко изученного при различных формах цереброваскулярной патологии в странах Западной Европы, США и Японии в течение последних 30 лет. Особое место занимает изучение плеiotропных эффектов препарата, его воздействия не только на причины повреждения ишемизированной ткани мозга, но и на процессы восстановления структуры и функций нервной ткани за счет нейропротекторных и нейрорепаративных эффектов и увеличения пластичности нейронов. Препарат имеет большую доказательную базу: общее число пациентов, включенных в различные исследования его эффективности, составляет около 12 тыс. [30].

Цитиколин является естественным метаболитом биохимических процессов в организме, т.е. не является чужеродным химическим соединением – ксенобиотиком, как большинство лекарственных средств. Он состоит из цитидина и холина, связанных дифосфатным мостиком и является необходимым промежуточным соединением в синтезе фосфатидилхолина, основного мозгового фосфолипида, в пути синтеза фосфолипидов (путь Кеннеди). Благодаря уникальному химическому составу он уменьшает потерю фосфатидилхолина, входящего в состав клеточной мембраны, участвует в синтезе нейромедиатора ацетилхолина, стимулируя активность тирозингидроксилазы и секрецию дофамина, снижает нейронную дегенерацию в гиппокампе крыс, вызванную инъекцией бета-амилоидного белка [31]. Бета-амилоид (beta-amyloid) является нормальным белком организма, который образуется в результате протеолитического процессинга из своего предшественника, названного предшественником бета-амилоида, экспрессирующегося фактически во всех изученных к настоящему времени животных клетках. Степень когнитивных расстройств прямо пропорциональна его накоплению. Холин в сочетании с цитидином стимулирует секрецию нормального нейротрофного амилоидного белка-предшественника мозговыми клетками крыс. Цитиколин способен снижать отложение бета-амилоида в головном мозге, что клинически проявляется в улучшении интегральных показателей когнитивных функций. С учетом этих данных проведено множество клинических исследований оценки эффективности препарата в лечении когнитивных расстройств, связанных со старением головного мозга, ЦВЗ и деменцией.

Основным механизмом действия препарата, определяющим его нейропротекторные свойства, является обеспечение сохранности наружных и внутренних (цитоплазматических и митохондриальных) нейрональных мембран, а именно:

- поддержание нормальных уровней кардиолипина (основной компонент митохондриальных мембран) и сфингомиелина;
- активация биосинтеза фосфатидилхолина;
- стимуляция синтеза глутатиона и ослабление процессов перекисидации липидов (антиоксидантный эффект);
- нормализация активности $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ азы;
- ослабление активности фосфолипазы A_2 ;
- активация энергетических процессов в нейронах;
- активация нейрональных митохондриальных цитохром-оксидаз (нормализация процессов тканевого дыхания);
- ингибирование глутаматиндуцированного апоптоза.

Цитиколин предупреждает развитие феномена эксайтотоксичности, играющего ведущую роль в деструкции нейрональных мембран. Кроме того, стимулирует обратный захват глутамата, т.е. обладает комплексным разнонаправленным действием, направленным на снижение активной синаптической концентрации данного медиатора. Еще одним отличительным свойством цитиколина является наличие у него свойств антиагреганта, т.е. способности уменьшать агрегацию тромбоцитов [32]. Хотя детальные механизмы этого эффекта остаются недостаточно выясненными, подобное действие дает ему дополнительное преимущество в терапии ЦВЗ при экзогенном введении (как пероральном, так и внутривенном), обладает 100-процентной биодоступностью. После всасывания препарат распадается на холин и цитидин, легко проникающие через гематоэнцефалический барьер, из которых ресинтезируется в головном мозге CDP-холин. Его содержание в плазме крови после перорального приема имеет 2 пика – 1-й через 1 ч после приема, а 2-й – через 24 ч.

До недавнего времени отсутствовали данные об эффективности и безопасности курса лечения данным лекарственным средством продолжительностью более 6 нед у пациентов с ишемическим инсультом или о потенциальной эффективности препарата в отношении профилактики развития сосудистых когнитивных нарушений после инсульта. Проведенные в последние годы исследования по оценке долгосрочной безопасности и эффективности лечения пациентов с инсультом и профилактике снижения когнитивных функций после инсульта доказали возможность безопасного применения препарата продолжительностью более 6 нед [33, 34]. Применение цитиколина у пациентов с ХИМ показало высокую эффективность препарата в отношении не только коррекции когнитивных нарушений, но и симптомов нарушения экстрапирамидной нервной системы, двигательных нарушений у пациентов, перенесших инсульт [35, 36].

Относительно недавно в клинической практике стал использоваться препарат Нейпилепт («ФармФирма “Сотекс”», Россия). Этот цитиколин производится из итальянской субстанции и имеет все формы, как и оригинальный препарат, а именно: растворы для внутривенного и внутримышечного введения, питьевые формы для приема внутрь.

Проведенное открытое сравнительное многоцентровое рандомизированное исследование эффективности и безопасности применения Нейпилепта и оригинального цитиколина (Цераксон) у больных в остром периоде ишемического инсульта в каротидной системе продемонстрировало безопасность, переносимость и эффективность препаратов цитиколина у 152 пациентов в остром периоде ишемического инсульта и подтвердило сопоставимое клиническое действие воспроизведенного препарата с оригинальным. Результаты двойного слепого плацебо-контролируемого многоцентрового рандомизированного исследования эффективности и безопасности препарата Нейпилепт

раствора для приема внутрь 100 мг/мл у пациентов с когнитивными нарушениями убедительно доказали более высокую эффективность препарата по сравнению с плацебо. В исследовании принимали участие 122 пациента (средний возраст 55,9 лет) с когнитивными нарушениями, выявленными при нейропсихологическом тестировании. Все больные имели сопутствующую коморбидную патологию: ишемическую болезнь сердца, СД, АГ, ХИМ [37].

Нейромедиаторные и нейрометаболические механизмы действия цитиколина, минимальное количество побочных эффектов и совместимость с другими лекарственными средствами дают право рекомендовать его коморбидным пациентам в общетерапевтической практике.

Рекомендованная схема терапии: 250 мг внутрь в виде питьевого раствора 1–2 раза в день в течение 1–2 мес. При выявлении когнитивного дефицита, особенно выраженного, срок применения препарата целесообразно увеличить до 3–6 мес. Возможно назначение в суточной дозе 1000 мг в день внутримышечно или внутривенно в течение 10–15 дней, 1 раз в 6 мес.

Однако врачу следует помнить, что при длительно существующей коморбидной патологии запасы холина для синтеза ацетилхолина-медиатора могут поддерживаться за счет гидролиза фосфотидилхолина фосфолипазами, но со временем происходит гибель холинергического кластера, что сопровождается резким снижением эндогенного ацетилхолина. Клинические проявления этого состояния – легкие когнитивные нарушения (забывчивость, импульсивность, изменения настроения и т.д.). Следовательно, необходимо усиление холинергического действия за счет использования препаратов-донаторов холина: холина альфосцерата – нейромедиаторного препарата, стимулирующего холинергическую нейротрансмиссию у пациентов с легкими когнитивными нарушениями [38]. Отечественный препарат Церетон – холина альфосцерат (ЗАО «Фарм-Фирма «Сотекс») в ряде исследований подтвердил терапевтическую эквивалентность оригинальному препарату, что позволило рекомендовать его в клиническую практику без ограничений у коморбидных пациентов [39, 40].

Схема применения препарата Церетон. У пациентов с легкими когнитивными нарушениями препарат назначают в суточной дозе 1000 мг в день внутримышечно или внутривенно в течение 10–15 дней 1 раз в 6 мес с последующим переходом на прием внутрь по 400 мг 3 раза в день 3 мес. Возможно/необходимо добавлять к терапии цитиколином после отмены последнего у пациентов в постинсультном периоде в дозе 400 мг 3 раза в день более длительно (6 мес).

Медикаментозная коррекция мембранной деструкции протекает с большими затратами энергии, как правило, через 1 мес активной нейрометаболической терапии организм не в состоянии поддерживать нормальный энергобаланс. А как уже отмечалось, первопричиной неврологических нарушений при многих соматических заболеваниях является гипоксия и энергодефицит, поэтому в комплексную терапию рекомендуется вводить лекарственные средства, способствующие улучшению утилизации органами и тканями кислорода и приводящие к снижению потребности в кислороде, так называемых энергокорректоров.

В общетерапевтической практике целесообразно использовать препараты естественного происхождения для избегания неадекватных фармакодинамических эффектов у пациентов с сочетанной патологией. Такими фармакологическими средствами являются производные янтарной кислоты. *Этилметилгидроксипиридина сукцинаты* (ЭМГПС) разрешены для широкого медицинского применения в лечении острых нарушений мозгового кровообращения, энцефалопатии различного генеза (гипертонической, атеросклеротической, травматической и т.д.), невротических и неврозоподобных расстройств с проявлением тревоги, для

купирования абстинентного синдрома при алкоголизме, лечения острой интоксикации нейростимуляторами и ряда других заболеваний. Производные янтарной кислоты обладают выраженным стрессопротекторным действием, которое проявляется в нормализации постстрессового поведения, соматовегетативных нарушений, восстановлении циклов «сон–бодрствование», нарушенных процессов обучения и памяти, снижении дистрофических изменений в различных структурах головного мозга, включены в Федеральное руководство по использованию лекарственных средств [41].

Существенным преимуществом сукцинатов является то, что они имеют незначительные побочные эффекты и низкую токсичность. При совместном использовании усиливают действие бензодиазепиновых анксиолитиков, противоэпилептических, противопаркинсонических (леводопа) лекарственных средств, нитратов, не влияют на состояние системной гемодинамики. Изучение побочных эффектов ЭМГПС показало отсутствие угнетающего или стимулирующего действия на спонтанную двигательную активность, изменения координации движений, ориентировочно-исследовательское поведение, ректальную температуру, корнеальный и пиннеальный рефлекс. ЭМГПС не вызывают сонливости, сохраняется адекватность реагирования животных на провоцирующие тест стимулы, не нарушаются простые рефлексы даже в верхнем диапазоне терапевтических доз. В противоположность ноотропным препаратам при использовании ЭМГПС не наблюдается активирующего действия, нарушений сна и повышенной судорожной готовности. Кроме того, по своей эффективности они значительно превосходят пирацетам (Ноотропил). По сравнению с транквилизаторами бензодиазепинового ряда (седуксен, элениум, оксазепам, лоразепам, феназепам и др.) не обладают миорелаксантным действием даже в дозах, превышающих среднюю терапевтическую анксиолитическую дозу в 4–5,5 раза, и не вызывают таких проявлений, как нарушение координации движений, снижение мышечного тонуса и мышечной силы, не оказывают седативного и амнезирующего действия, а, наоборот, обладают позитивным влиянием на память, особенно в условиях нарушения когнитивных функций [42]. При длительном введении и/или прекращении применения не возникает синдром отмены, характерный для бензодиазепиновых транквилизаторов. Применение ЭМГПС имеет дозозависимый характер. С повышением дозы до определенного уровня наблюдается, как правило, усиление действия. Диапазон терапевтических доз достаточно широк и в эксперименте колеблется от 10 до 300 мг/кг. С повышением дозы уменьшается латентный период наступления и увеличивается выраженность и длительность эффекта.

Сравнительных исследований эффективности препаратов этого класса крайне мало, поэтому особого внимания заслуживает открытое сравнительное контролируемое исследование продолжительностью 15 дней с участием 60 пациентов обоего пола с подтвержденным диагнозом «дисциркуляторная энцефалопатия» (ДЭ) 1–2-й степени, в возрасте от 45 до 68 лет [43]. Включенные в исследование пациенты случайным методом были разделены на 2 группы: 1-я (основная) группа (препарат Нейрокс) – 30 человек (7 мужчин и 23 женщины) с ДЭ 1–2-й степени, средний возраст 52,5 года; 2-я (контрольная) группа (препарат Мексидол) – 30 человек (4 мужчины и 26 женщин) с ДЭ 1–2-й степени, средний возраст 51,5 года. Статистически значимых различий между группами по полу и возрасту не было. Выявлено положительное влияние препаратов двух исследуемых групп на окислительный потенциал липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), а именно – уменьшение предрасположенности к окислительным процессам ЛПНП *in vivo* под влиянием обоих препаратов, повышение содержания в ЛПНП липофильных антиоксидантов α -токоферола и β -каротина. Зафиксирована сопоставимая

терапевтическая эквивалентность воспроизведенного и оригинального препаратов.

Нейрокс – препарат (ЗАО «ФармФирма «Сотекс») зарекомендовал себя как эффективное, безопасное средство, улучшающее не только метаболизм и кровоснабжение головного мозга, микроциркуляцию и реологические свойства крови (уменьшает агрегацию тромбоцитов), но и метаболические процессы в ишемизированном миокарде: восстанавливает и/или улучшает электрическую активность и сократимость миокарда, а также увеличивает коронарный кровоток в зоне ишемии, повышает антиангинальную активность нитратов, уменьшает последствия реперфузионного синдрома при острой коронарной недостаточности [44].

Заключение

Медикаментозная терапия у коморбидных пациентов должна быть этапной для предотвращения полипрагмазии и в то же время комплексной. Применение комбинации лекарственных препаратов, воздействующих на основные патогенетические механизмы патологических процессов (энергодифицит, нарушение целостности мембран клеток, нейромедиаторный дисбаланс), позволяет решить эти проблемы и соблюсти нейробиохимическое равновесие: с одной стороны, воздействовать на все звенья ишемического каскада, с другой – регулировать энергетические и трофические возможности организма в целом. Кроме этого, у пациентов с соматической патологией увеличивается адаптационная возможность сосудистого русла, что позволяет отсрочить клинические неврологические проявления [45]. Уникальность действия цитиколина и холина альфосцерата на молекулярном и биохимическом уровнях позволяет стабилизировать нарушения метаболических и белок-синтетических процессов в сосудистой стенке и нейронах, патологические процессы в клеточных мембранах, корригировать нейромедиаторный дисбаланс. В то же время препарат Нейрокс, являясь мощным энергокорректор, антиоксидантом и антигипоксантом, проявляет свой лечебный эффект на клеточном уровне, улучшая клеточный метаболизм. Особенно хочется отметить тот факт, что безопасность применения лекарственных средств позволяет использовать их на поликлиническом этапе без проведения нейровизуализации у пациентов без выраженных неврологических симптомов. Выбор режима назначения зависит от тяжести состояния пациента.

Литература/References

1. Sava GM, Stephan BC. Alzheimer's Society Vascular Dementia Systematic Review Group. Epidemiological studies of the effect of stroke on incident dementia: a systematic review. *Stroke* 2010; 41: e41–e46.
2. Оганов Р.Г. Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями – вклад государства, гражданского общества и человека. В кн.: Материалы IX Всероссийского форума: Здоровье нации – основа процветания России. М., 2015. / Oganov R.G. Bor'ba s serdечно-sosudistymi zabolevaniiami – vklad gosudarstva, grazhdanskogo obshchestva i cheloveka. V kn.: Materialy IX Vserossiiskogo foruma: Zdorov'e natsii – osnova protsvetaniia Rossii. M., 2015. [in Russian]
3. De Groot V, Beckerman H, Lankhorst GJ, Bouter LM. How to measure comorbidity: a critical review of available methods. *J Clin Epidemiol* 2003; 56 (3): 221–9.
4. Березняков И.Г., Корж В. Остеоартроз, артериальная гипертензия и ожирение: проблема коморбидности. *Международ. мед. журн.* 2012; 4: 78–81. / Berezniakov I.G., Korzh V. Osteoartroz, arterial'naia gipertenzia i ozhirenie: problema komorbidnosti. *Mezhdunar. med. zhurn.* 2012; 4: 78–81. [in Russian]
5. Верткин А.Л., Ховасова Н.С. Коморбидный пациент. М.: Эксмо, 2015. / Vertkin A.L., Khovasova N.S. Komorbidnyi patsient. M.: Esmo, 2015. [in Russian]
6. Zhang M, Holman CD, Price SD et al. Comorbidity and repeat admission to hospital for adverse drug reactions in older adults: retrospective cohort study. *BMJ* 2009; 338: a2752.
7. Caughey GE, Vitry AI, Gilbert AL, Roughhead EE. Prevalence of comorbidity of chronic diseases in Australia. *BMC Public Health* 2008; 8: 221.
8. Путилина М.В., Солдатов М.А. Некоторые аспекты медикаментозной реабилитации у пациентов пожилого и старческого возраста после инсульта. *Фарматека.* 2013; 9: 29–34. / Putilina M.V., Soldatov M.A. Nekotorye aspekty medikamentoznoi reabilitatsii u
9. Путилина М.В. Возможности превентивной терапии неврологических проявлений хронической ишемии мозга в практике врача-терапевта. *Фарматека.* 2014; 7: 83–91. / Putilina M.V. Vozmozhnosti preventivnoi terapii neurologicheskikh proiavlenii khronicheskoi ishemii mozga v praktike vracha-terapevta. *Farmateka.* 2014; 7: 83–91. [in Russian]
10. Australian Institute of Health and Welfare (AIHW): Chronic diseases and associated risk factors in Australia. Canberra; M.: ACT, 2006.
11. Путилина М.В. Роль артериальной гипертензии в развитии хронического нарушения мозгового кровообращения. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.* 2014; 9: 119–123. / Putilina M.V. Rol' arterial'noi gipertenzii v razvitiu khronicheskogo narusheniia mozgovogo krovoobrashcheniia. *Zhurn. neurologii i psikhiiatrii im. S.S.Korsakova.* 2014; 9: 119–123. [in Russian]
12. Федин А.И., Путилина М.В., Федотова А.В., Миронова О.П. Гипертоническая энцефалопатия. М.: РГМУ, 2010. / Fedin A.I., Putilina M.V., Fedotova A.V., Mironova O.P. Gipertonicheskaia entsefalopatii. M.: RGMU, 2010. [in Russian]
13. Шмырев В.И., Боброва Т.А. Цереброваскулярные нарушения у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией. *Клин. геронтология.* 2001; 10: 7–10. / Shmyrev V.I., Bobrova T.A. Tserebrovaskuliarnye narusheniia u bol'nykh pozhilogo vozrasta s arterial'noi gipertenziei. *Klin. gerontologiya.* 2001; 10: 7–10 [in Russian]
14. Дривотинов Б.В., Клебанов М.З. Поражение нервной системы при эндокринных болезнях. Минск, 1989. / Drivotinov B.V., Klebanov M.Z. Porazhenie nervnoi sistemy pri endokrinnykh bolezniakh. Minsk, 1989. [in Russian]
15. Путилина М.В. Коморбидность у пациентов пожилого возраста. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.* 2016; 5: 113–8. / Putilina M.V. Komorbidnost' u patsientov pozhilogo vozrasta. *Zhurn. neurologii i psikhiiatrii im. S.S.Korsakova.* 2016; 5: 113–8. [in Russian]
16. Оконенко Т.И. Региональные и возрастные особенности заболеваемости бронхиальной астмой и ассоциированных с ней заболеваний в условиях воздействия аэро-поллютантов (клинико-экспериментальное исследование): Дис. ... д-ра мед. наук. Великий Новгород, 2009. / Okonenko T.I. Regional'nye i vozrastnye osobennosti zaboлеваemosti bronkhial'noi astmoi i assotsiirovannykh s nei zabolevanii v usloviakh vozdeistviia aeropollutantov (kliniko-eksperimental'noe issledovanie): Dis. ... d-ra med. nauk. Velikii Novgorod, 2009. [in Russian]
17. Пономарев В.В. Редкие неврологические синдромы и болезни. СПб., 2005. / Ponomarev V.V. Redkie neurologicheskie sindromy i bolezni. SPb., 2005. [in Russian]
18. Болезни нервной системы. Руководство для врачей. Т. 2. Под ред. Н.Н.Яхно. М., 2005; с. 332–60. / Bolezni nervnoi sistemy. Rukovodstvo dlia vrachei. T. 2. Pod red. N.N.Iakhno. M., 2005; s. 332–60. [in Russian]
19. Пономарева Е.Н., Пономарев В.В. Неврологические маски первичного антифосфолипидного синдрома. *Неврол. журн.* 2007; 4: 11–5. / Ponomareva E.N., Ponomarev V.V. Neurologicheskie maski pervichnogo antifosfolipidnogo sindroma. *Nevrol. zhurn.* 2007; 4: 11–5. [in Russian]
20. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes: Dislipidemia Management. *Diabetes Care* 2007; 30 (Suppl. 1): S4–S41.
21. Постникова Е.В. Особенности неврологических заболеваний у пожилых людей. Здоровье пожилых людей: проблемы, пути решения. В кн.: Материалы I Хабаровской краев. геронтол. конф., Хабаровск, 13–14 апр. 2000 г. Хабаровск, 2000; с. 136–9. / Postnikova E.V. Osobennosti neurologicheskikh zabolevanii u pozhilykh liudei. Zdorov'e pozhilykh liudei: problemy, puti resheniia. V kn.: Materialy I Khabarovskoi kraev. gerontol. konf., Khabarovsk, 13–14 apr. 2000 g. Khabarovsk, 2000; s. 136–9. [in Russian]
22. Алекперов Р.Т., Старовойтова М.Н. Синдром Рейно в практике врача терапевта. *РМЖ.* 2013; 9: 100–3. / Alekperov R.T., Starovoi'tova M.N. Sindrom Reino v praktike vracha terapevta. *RMZh.* 2013; 9: 100–3. [in Russian]
23. Белова Л.А. Венозная церебральная дисциркуляция при хронической ишемии мозга: клиника, диагностика, лечение. *Неврол. вестн.* 2010; XLII (2): 62–7. / Belova L.A. Venoznaia tserebra'l'naia distsirkulatsiia pri khronicheskoi ishemii mozga: klinika, diagnostika, lechenie. *Nevrol. vestn.* 2010; XLII (2): 62–7. [in Russian]
24. Kuwahara H, Noguchi Y, Inaba A. Case of an 81-year-old woman with theophylline-associated seizures followed by partial seizures due to vitamin B6 deficiency. *Rinsho Shinkeigaku* 2008; 48 (2): 125–9.
25. Одинак М.М., Гайкова О.Н., Вознюк И.А. и др. Церебральная дегенеративно-дилатационная артериопатия. *Вестн. Российской военно-медицинской академии.* 2005; 14 (2): 14–8. / Odinak M.M., Gaikova O.N., Vozniuk I.A. i dr. Tserebra'l'naia degenerativno-dilatatsionnaia arteriopatii. *Vestn. Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii.* 2005; 14 (2): 14–8. [in Russian]
26. Одинак М.М., Вознюк И.А. Новое в терапии при острой и хронической патологии нервной системы. СПб., 2001. / Odinak M.M., Vozniuk I.A. Novoe v terapii pri ostroi i khronicheskoi patologii nervnoi sistemy. SPb., 2001. [in Russian]
27. Adibhatla RM, Hatcher JF. Cytidine 5'-diphosphocholine (CDP-choline) in stroke and other CNS disorders. *Neurochem Res* 2005; 30: 15–23.

28. Klein J. Membrane breakdown in acute and chronic neurodegeneration: focus on choline-containing phospholipids. *J Neural Transm* 2000; 107: 1027–63.
29. Rosamond W et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2008 Update. A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008; 117: e25–e146.
30. Chacon MR, Jensen MB, Sattin JA, Zivin JA. Neuroprotection in cerebral ischemia: emphasis on the SAINT trial. *Curr Cardiol Rep* 2008; 10 (1): 37–42.
31. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2010 update. *Rev Neurol* 2011; 52 (Suppl. 2): S1–S62.
32. Rosamond W et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2008 Update. A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008; 117: e25–e146.
33. Alvarez-Sabin J, Ortega G, Jacas C et al. Citicoline treatment prevents neurocognitive decline after a first ischemic stroke (Poster 743). *Cerebrovasc Dis* 2010; 29 (Suppl. 2): 268.
34. Garcia-Cobos R, Frank-Garcia A, Gutierrez-Fernandez M, Diez-Tejedor E. Citicoline, use in cognitive decline: vascular and degenerative. *J Neurol Sci* 2010; 299: 188–92.
35. Менделевич Е.Г. Хроническая мозговая сосудистая недостаточность: клинико-нейровизуальные параметры, факторы риска и нейропротективная терапия. *РМЖ*. 2016; 1: 3–1. / Mendelevich E.G. Khronicheskaja mozgovaia sosudistaia nedostatochnost': kliniko-neirovizual'nye parametry, faktory riska i neiroprotektivnaia terapiia. *RMZh*. 2016; 1: 3–1. [in Russian]
36. Ye J, Lin H, Mu J et al. Effect of basic fibroblast growth factor on hippocampal cholinergic neurons in a rodent model of ischaemic encephalopathy. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2010; Jul 1 [Epub ahead of print].
37. Путилина М.В. Оптимизация выбора нейропротекторной терапии у пожилых пациентов с хронической ишемией головного мозга. *Фарматека*. 2016; 19: 8–16. / Putilina M.V. Optimizatsiia vybora neiroprotektornoj terapii u pozhilykh patsientov s khronicheskoi ishemiei golovnogo mozga. *Farmateka*. 2016; 19: 8–16. [in Russian]
38. Путилина М.В. Лекарственная безопасность как приоритетное направление отечественной медицины. Применение комбинированных схем нейропротекторов в терапии ЦВЗ. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2016; 11: 57–62. / Putilina M.V. Lekarstvennaia bezopasnost' kak prioritetnoe napravlenie otechestvennoi meditsiny. Primenenie kombinirovannykh skhem neiroprotektorov v terapii TsvZ. *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2016; 11: 57–62. [in Russian]
39. Стулин И.Д., Мусин Р.С., Слонимский Д.С. Холин альфосцерат (церетон) в лечении хронической церебральной ишемии. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2009; 109 (7): 87–9. / Stulin I.D., Musin R.S., Slonimskii D.S. Kholin al'fostserat (tsereton) v lechenii khronicheskoi tserebral'noi ishemii. *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2009; 109 (7): 87–9. [in Russian]
40. Пизова Н.В. Опыт применения церетона у больных с хронической ишемией головного мозга и умеренными когнитивными расстройствами. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2014; 12: 88–93. / Pizova N.V. Opyt primeneniia tseretona u bol'nykh s khronicheskoi ishemiei golovnogo mozga i umerennymi kognitivnymi rasstroistvami. *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2014; 12: 88–93. [in Russian]
41. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств. XIII вып. М., 2012; с. 303. / Федеральное руководство по использованию лекарственных средств. XIII вып. М., 2012; с. 303. [in Russian]
42. Пизова Н.В. Производные янтарной кислоты в терапии цереброваскулярных заболеваний. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2010; 1: 67–9. / Pizova N.V. Proizvodnye iantarnoi kisloty v terapii tserebrovaskuliarnykh zaboolevanii. *Nevrologiia, neiropsikhiatriia, psikhosomatika*. 2010; 1: 67–9. [in Russian]
43. Дума С.Н., Рагино Ю.И. Роль антиоксидантов в коррекции психовегетативных, астенических и когнитивных нарушений. *Трудный пациент*. 2011; 9 (4): 26–30. / Duma S.N., Ragino Ju.I. Rol' antioksidantov v korrektsii psikhovegetativnykh, astenicheskikh i kognitivnykh narushenii. *Trudnyi patsient*. 2011; 9 (4): 26–30. [in Russian]
44. Майорова Н.Г., Павлова В.А. Клинический опыт применения Нейрокса у пациентов с цереброваскулярным заболеванием. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2011; 1: 71–4. / Maiorova N.G., Pavlova V.A. Klinicheskii opyt primeneniia Neuroksa u patsientov s tserebrovaskuliarnym zabolevaniem. *Nevrologiia, neiropsikhiatriia, psikhosomatika*. 2011; 1: 71–4. [in Russian]
45. Путилина М.В. Комбинированная нейропротекторная терапия при цереброваскулярных заболеваниях. *Врач*. 2012; 4: 69–73. / Putilina M.V. Kombinirovannaia neiroprotektornaia terapiia pri tserebrovaskuliarnykh zabolevaniakh. *Vrach*. 2012; 4: 69–73. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Путилина Марина Викторовна – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: profput@mail.ru

Особенности тактики ведения детей с коморбидностью синдрома Туретта и синдрома апноэ сна: клинический случай

Д.Р.Сидоренко[✉], Н.А.Шнайдер, Н.В.Терскова, О.В.Алексеева

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого» Минздрава России. 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

[✉]sidorenko-dinara@mail.ru

Представление редкого случая коморбидного состояния (синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна – СОАГС/синдром Туретта) у ребенка с аденотонзиллярной гипертрофией 3-й степени на фоне отечно-катарального хронического аденоидита с вялотекущим, рецидивирующим течением. Данный клинический случай демонстрирует, что наличие аденотонзиллярной патологии, осложненной СОАГС, у детей школьного возраста отягощает течение сопутствующей неврологической патологии, для чего необходимо особое внимание уделять междисциплинарному подходу к ведению данной группы детей.

Ключевые слова: дети, хронический аденоидит, синдром апноэ/гипопноэ сна, междисциплинарный подход.

Для цитирования: Сидоренко Д.Р., Шнайдер Н.А., Терскова Н.В., Алексеева О.В. Особенности тактики ведения детей с коморбидностью синдрома Туретта и синдрома апноэ сна: клинический случай. Consilium Medicum. 2017; 19 (2): 80–83.

Case report

Features of tactics of conducting children with comorbidity Tourette's syndrome and sleep apnea syndrome: clinical case

D.R.Sidorenko[✉], N.A.Shnayder, N.V.Terskova, O.V.Alekseeva

Prof. V.F.Voino-Yasenevskii Krasnoyarsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 660022, Russian Federation, Krasnoyarsk, ul. Partizana Zhelezniaka, d. 1

[✉]sidorenko-dinara@mail.ru

Abstract

Presentation of the rare cases of comorbid conditions (OSA – Tourette's syndrome) in a child with adenotonsillar hypertrophy of 3d degree against the background of edematous catarrhal chronic adenoiditis with subacute, recurrent course. This case demonstrates that the presence of adenotonsillar pathology complicated by obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome (OSAHS), in school children during the concomitant aggravates of neurological disease, which requires special attention to be given to an interdisciplinary approach to the management of this group of children.

Key words: children, chronic adenoids, sleep apnea/hypopnea syndrome, interdisciplinary approach.

For citation: Sidorenko D.R., Shnayder N.A., Terskova N.V., Alekseeva O.V. Features of tactics of conducting children with comorbidity Tourette's syndrome and sleep apnea syndrome: clinical case. Consilium Medicum. 2017; 19 (2): 80–83.

Введение

Синдром Туретта (СТ) — симптомокомплекс поражения центральной нервной системы (ЦНС), для которого характерны пароксизмальные (реже постоянные) тикоподобные подергивания мышц лица, шеи, конечностей, гиперкинезы дыхательной мускулатуры и мимических мышц, участвующих в речевом акте, с произвольными импульсивными возгласами отдельных звуков и слов [1]. Согласно исследованиям гипотеза генетической предрасположенности рассматривается в качестве приоритета. Тем не менее точное генетическое нарушение, связанное с СТ, не найдено, рассматриваются также аутоиммунная и другие теории развития заболевания, когда наиболее уместным является термин «синдром туреттизма» [2, 3].

Одной из самых распространенных ЛОР-патологий детей дошкольного и младшего школьного возраста является хроническая аденотонзиллярная патология, в связи с чем привлекающая особое внимание наряду с соматической коморбидностью [4, 5]. Гипертрофия миндалин вне зависимости от степени тяжести обуславливает механическое препятствие суммарному воздушному потоку воздуха, что формирует вентиляционную гипоксию [6]. В свою очередь наличие вентиляционной гипоксии пагубно воздействует на разные органы и системы развивающегося организма ребенка, особенно на психоневрологическое развитие. Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС) также

является распространенной патологией среди детей разного возраста, но чаще всего встречается у детей дошкольного и раннего школьного возраста с частотой от 1 до 2% [7]. В указанном возрасте относительные размеры небных и глоточной миндалин в сравнении с дыхательными путями наибольшие. По данным литературы, было отмечено, что дети с хроническим аденоидитом (ХА) имеют больше проблем со сном, чем дети без сопутствующей ЛОР-патологии [8, 9].

По данным ранее проведенного нами пилотного исследования, отмечено, что в 80% случаев встречается коморбидность ХА с ринопатией, осложненного СОАГС, которая сопровождается тяжелой степенью транзиторной ночной гипоксемии более чем у 1/4 детей [10], что может осложнять или определять течение коморбидных заболеваний ЦНС, включая СТ.

Клинический случай

Родители 10-летней девочки, жительницы Красноярского края, впервые обратились с дочерью к неврологу-эпилептологу в Неврологический центр эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники КрасГМУ им. В.Ф.Войно-Ясенецкого (далее – НЦ УК) в январе 2016 г. с жалобами на произвольные, неритмичные движения мимической мускулатуры в виде гримасничанья, шмыганья носом, беспокойство, неусидчивость, нарастающие в стрессовых ситуациях в школе

или дома, беспокойный сон с ночными страхами, длительным беспокойством во время сна.

Объективно на момент первичного обращения состояние ребенка по соматическому статусу удовлетворительное, сознание ясное, ориентация в месте, времени и собственной личности сохранена, девочка интеллектуально сохранна, речевое развитие по возрасту, но девочка говорит тихо, короткими фразами, при беседе эмоционально лабильна, повышен уровень ситуативной и личностной тревожности, общий фон настроения негрубо угнетен. Кожные покровы чистые, но отмечаются «тени» под глазами. Носовое дыхание затруднено, насморка нет. Температура тела в норме. Периферических отеков нет. Избыточная масса тела с диффузным типом отложения подкожной жировой клетчатки. Неврологический статус: зрение и слух сохранены, фотореакции живые (прямая и содружественная), глазодвигательных нарушений нет, тригеминальные точки безболезненные, чувствительность на лице сохранена, без асимметрии сторон; асимметрии лица в покое и мимической нагрузке нет, но регистрируются моторные тики в виде зажмуривания, гримасничанья, нарастающие при волнении ребенка и несколько уменьшающиеся по частоте возникновения и интенсивности при релаксации и отвлекающих маневрах; бульбарных нарушений нет. Мышечный тонус негрубо диффузно снижен, физиологические рефлексы умеренные, патологических рефлексов не выявлено, мышечная сила до 5 баллов, без асимметрии сторон. При осмотре визуализируются множественные моторные тики аксиальной мускулатуры и мышц конечностей (пожимание плечами, втягивание головы, передергивание руками). Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. Расстройств чувствительности нет. Менингеальных признаков нет. Нарушений функции тазовых органов нет.

Из анамнеза известно, что наследственный анамнез проба́нда отягощен по материнской линии (множественные моторные тики у родной сестры матери).

Девочка – единственный ребенок в семье от первой желанной и планированной беременности. Родоразрешение путем кесарева сечения на сроке гестации 41 нед в связи с нераскрытием шейки матки (со слов мамы). Ребенок родился с массой тела 3300 г, ростом 53 см. На диспансерном учете у детского невролога не состояла. Психомоторное и речевое развитие по возрасту. Постоянно проживает с родителями, взаимоотношения в семье ровные, родители активно участвуют в жизни ребенка. С возраста 3–4 лет (с момента начала посещения детского сада) девочка страдает ХА, течение заболевания рецидивирующее, вялотекущее, затяжное. Засыпание затруднено – латентность ко сну увеличена до 1 ч и более. Ночной сон поверхностный, с микро- и макропробуждениями, утренней сонливостью. С возраста 7–8 лет постепенный рост массы тела без повышения аппетита и изменения режима питания. В возрасте 8 лет дебют редких эпизодов простых моторных тиков мимической мускулатуры, которым не придали особого значения, хотя родители обращались на консультацию к детскому неврологу в поликлинику по месту жительства. Нарастание частоты и тяжести моторных тиков к возрасту 9,5 года, возникновение трудностей взаимоотношений со сверстниками (социализации) и снижение обучаемости в школе в возрасте 10 лет. Девочка неоднократно осматривалась оториноларингологом и неврологом по месту жительства, проводилась рутинная электроэнцефалография (ЭЭГ) – неинформативна. В порядке самообращения родителей проведена обзорная магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга в 2015 г., когда выявлена выраженная аденотонзиллярная гипертрофия, но структурных изменений головного мозга не визуализировано. Радиологом в заключительной части описания МРТ даны рекомендации о необходимости консультации оторинола-

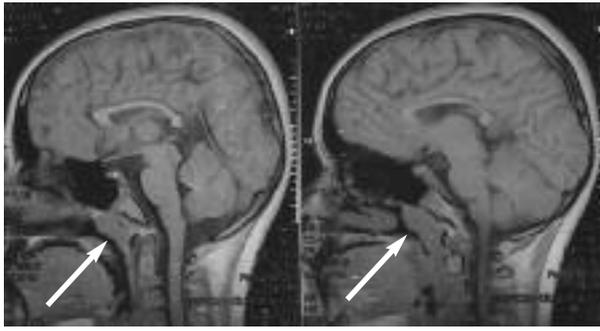
ринголога, но родители к специалисту повторно не обращались в связи с тем, что во время предыдущих визитов никаких новых рекомендаций не было дано, а состояние девочки существенно не улучшалось. Ночной кардиореспираторный мониторинг для исключения СОАГС не проводился.

После настоящего осмотра неврологом-эпилептологом НЦ УК девочка с экспертной целью проконсультирована оториноларингологом УК для верификации фоновой патологии ЛОР-органов и согласования дальнейшей тактики ведения ребенка. Жалоб (со слов матери и девочки) определенного характера на момент осмотра ЛОР-врача не было, но при целенаправленном опросе девочка отметила заложенность носа и образование «корочек в носу», особенно по утрам, слизистые выделения с прожилками крови при высмаркивании, трудность засыпания, поверхностный сон с тревожными сновидениями и частыми пробуждениями. Мама ребенка вспомнила о появлении похрапывания у дочери во время ночного сна, необъяснимое повышение массы тела в течение последнего года. Травмы ЛОР-органов в анамнезе не было. Из перенесенных заболеваний отмечены острые респираторные инфекции с частотой до 2 раз в месяц без повышения температуры тела и до 3 раз в год – с повышением температуры, без применения антибактериальной терапии. Сурдологического контроля не было, субъективный слух в норме. Аллергологический анамнез не отягощен.

ЛОР-статус. При осмотре ребенок контактен, выполняет все просьбы. Наружный нос правильной формы. Дыхание через нос на момент осмотра умеренно затруднено. Слизистая оболочка полости носа розовая, чистая. Умеренное искривление вправо перегородки носа в хрящевом отделе. Справа – выраженная зона переднеинфундального отдела носовой перегородки, каплевидное кровотечение, истончение слизистой оболочки. Нижние носовые раковины в физиологичном объеме, хорошо анемизируются на 1/3. Проекция околоносовых пазух при пальпации безболезненны. Носослезный канал свободен. Средний носовой ход свободный. При пальцевом исследовании носоглотки – obturation аденоидной тканью 3-й степени, эластичной консистенции, без гноя и крови на пальце. При торцевой эндоскопии – просвет хоан перекрыт на 2/3, визуализирована подвижность мягкого неба при фонации. Ушные раковины правильной формы. Наружный слуховой проход справа и слева – свободен, широкий. Барабанные перепонки справа и слева – серые, подвижные, опознавательные пункты четкие. Заушные области интактны. Реакция на звук живая. Разговорная речь – 6/6 м. Шепотная речь – 6/6 м. Рот при дыхании закрыт. Язык чистый, влажный. Слизистая оболочка полости рта – розовая, чистая. Слизистая оболочка задней стенки глотки – розовая, чистая. Небные миндалины – 1-й степени за счет гипертрофии, застойно гиперемированы, в лакунах без казеозного детрита. Голос умеренно назализован. При пальпации гортань подвижна в физиологическом пределе. При непрямой ларингоскопии: надгортанник правильной формы, розовый. Истинные голосовые складки серые, симметрично подвижные. Размер голосовой щели достаточен для самостоятельного дыхания. Грушевидные синусы и подскладочное пространство свободны. Зачелюстные, переднешейные, околоушные лимфоузлы размером до 7,0×10,0×5,0 мм, плотно-эластичные, с однородной структурой, подвижные, безболезненные.

На основании оториноларингологического обследования верифицирован основной диагноз: *ХА, отечно-катаральная форма, вялотекущее течение. Гипертрофия глоточной миндалины 3-й степени тяжести. Гипертрофия небных миндалин 1-й степени тяжести. Искривление носовой перегородки. Распространенная гипертрофия подчелюстных и шейных лимфатических узлов с обеих сторон.*

Рис. 1. МРТ головного мозга в сагиттальной проекции. Гипертрофия глоточной миндалины 3-й степени (показано стрелкой).



Хроническая бактериально-вирусная инфекция носоглотки, требующая уточнения степени тяжести. Осложнение: ринхопатия. СОАГС, требующий уточнения тяжести и характера апноэ. Сопутствующий диагноз: СТ мультифакторного генеза с множественными моторными тиками, тревожно-фобическим синдромом, вторичной инсомнией. Выявлен впервые.

Ночной видео-ЭЭГ-мониторинг (март 2016 г.): эпилептиформной активности не выявлено. Проведена высокопольная МРТ головного мозга (март 2016 г.): искривление носовой перегородки без выраженной асимметрии носовых ходов. Носовые раковины не гипертрофированы. Правая лобная пазуха не развита, левая лобная пазуха развита, без гиперплазии слизистой оболочки. Основная, решетчатая и верхнечелюстные пазухи без признаков гиперплазии слизистой оболочки, пневматизация пазух сохранена. Просвет носоглотки сужен – obturация аденоидной тканью, на 2/3 перекрывающая просвет; гипертрофия небных миндалин без выраженных структурных изменений. Наличие гипертрофии глоточной миндалины 3-й степени, значительно сужающей просвет носоглотки, коррелировало с жалобами девочки (рис. 1).

При микробиологическом исследовании со слизистой оболочки носа выявлен обильный рост моновидовой патогенной микрофлоры *Staphylococcus aureus* при отсут-

ствии роста грибов рода *Candida*, с развитием антибиотикорезистентности к ампициллину и амоксициллину/клавуланату (Амоксиклаву); со слизистой оболочки зева – обильный рост моновидовой индигенной микрофлоры *Streptococcus viridans* при отсутствии роста грибов рода *Candida* и без развития резистентности к антибиотикам и антимикотикам.

Впервые проведен кардиореспираторный мониторинг ночного сна (март 2016 г.): регистрировались эпизоды синусовой аритмии с минимальной частотой сердечных сокращений (ЧСС) 56 уд/мин, максимальной ЧСС 205 уд/мин, средняя ЧСС составила 83 уд/мин. Индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) был повышен до 5,0 в час (норма у детей – до 1,0 в час). Храп регистрировался в течение всего времени исследования. Средняя сатурация составила 92%, однако во время респираторных эпизодов (апноэ и продолжительных гипопноэ) сатурация транзитивно снижалась до 74%, что свидетельствовало о выраженной транзиторной ночной гипоксемии. Количество дыхательных нарушений за 7 ч мониторинга ночного сна составило 30, из них: 6 эпизодов структуртивного апноэ (с максимальной продолжительностью до 17 с), 24 эпизода гипопноэ (с максимальной продолжительностью до 1 мин 20 с). Заключение: ринхопатия, осложненное течение. Синдром апноэ/гипопноэ сна, умеренно тяжелое течение с выраженной транзиторной ночной гипоксемией и синусовой тахикардией во время респираторных эпизодов (рис. 2).

Для улучшения состояния ребенка проведен курс оксигенотерапии увлажненным кислородом с использованием кислородного генератора, с параллельными внутривенными инфузиями раствора мексидола в условиях дневного стационара, что позволило уменьшить тяжесть вторичной инсомнии и улучшить общее самочувствие девочки. Однако с учетом прогрессивного течения заболевания, данных МРТ и кардиореспираторного мониторинга принято совместное решение невролога и оториноларинголога об оперативном лечении ХА в объеме эндоскопической холодно-плазменной аденотомии под общим обезболиванием по жизненным показаниям, которая выполнена в апреле 2016 г. Послеоперационный период без осложнений. Девочка выписана в удовлетворительном состоянии. Состояние ребенка значительно улучшилось, нормализовалось

Рис. 2. Патологический паттерн респираторного мониторинга с пульсоксиметрией с использованием диагностического оборудования Арпеаіпк (Австралия), проведенного пациентке (зона апноэ продолжительностью до 17 с выделена бирюзовым цветом, зона гипопноэ продолжительностью до 1 мин – выделена красным).

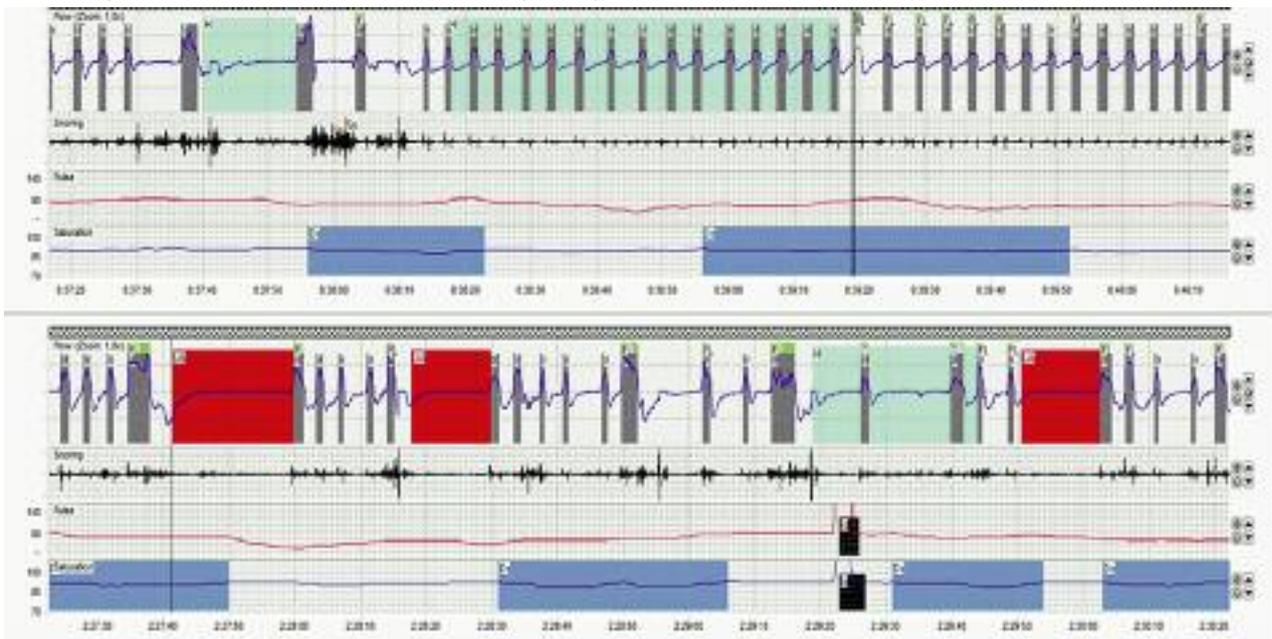
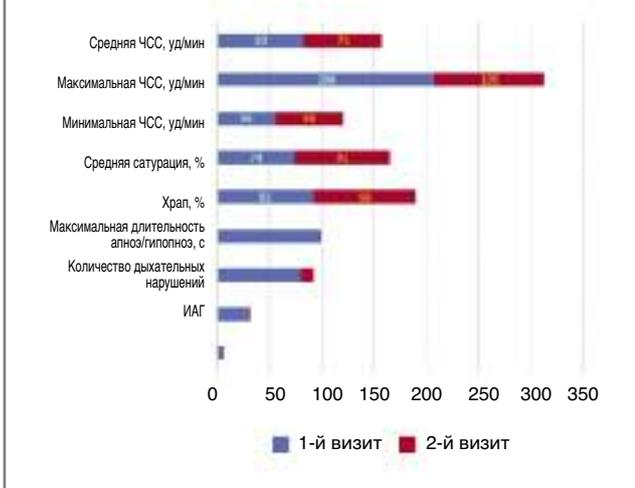


Рис. 3. Диаграмма проведенного кардиореспираторного мониторинга в динамике (1-й визит: март 2016 г. – до оперативного лечения, 2-й визит: сентябрь 2016 г. – после оперативного лечения).



новое дыхание, стал спокойным и освежающим ночной сон, постепенно улучшилась обучаемость, улучшились взаимоотношения со сверстниками (как в классе, так и вне школы), значительно уменьшилась выраженность моторных тиков без назначения дополнительной медикаментозной терапии. Через 5 мес после оперативного лечения ребенку проведен плановый осмотр невролога и оториноларинголога в рамках диспансерного наблюдения на базе НЦ УК. Для оценки степени и характера тяжести СОАГС в динамике проведен кардиореспираторный мониторинг (сентябрь 2016 г.): сон ребенка спокойный, микро- и макропробуждений нет; регистрировались эпизоды синусовой аритмии с минимальной ЧСС 65 уд/мин, но максимальная ЧСС не превышала 105 уд/мин по сравнению с таковой в марте 2016 г. (205 уд/мин), средняя ЧСС составила 75 уд/мин против 83 уд/мин в марте 2016 г. ИАГ нормализовался и составил 0,9 в час (против 5,0 в час в марте 2016 г.). Храп не регистрировался. Средняя сатурация была высокой (98%), а минимальная – не ниже 91% (против 74% в марте 2016 г.). Количество дыхательных нарушений – 7, из них зарегистрирован 1 эпизод обструктивного апноэ с максимальной продолжительностью до 18 с и 1 эпизод центрального апноэ с максимальной продолжительностью до 18 с (рис. 3).

Таким образом, достигнута выраженная позитивная клиничко-лабораторная динамика у наблюдаемой девочки как со стороны неврологического, так и со стороны ЛОР-

статуса. Представленное нами наблюдение демонстрирует важность междисциплинарного подхода к ведению детей с СТ и коморбидным состоянием детского возраста – СОАГС на фоне выраженной аденонозиллярной гипертрофии.

Заключение

Клинический случай демонстрирует, что наличие аденонозиллярной патологии, осложненной СОАГС, у детей школьного возраста отягощает течение сопутствующей неврологической патологии, для чего необходимо особое внимание уделять междисциплинарному подходу к ведению данной группы детей.

Литература/References

1. Dnal D, Akdemir D. Neurobiology of Tourette Syndrome. *Turk Psikiyatri Derg* 2016; 27 (4): 275–85.
2. Reser JE. Tourette syndrome in the context of evolution and behavioral ecology. *Med Hypotheses* 2017; 99: 35–9.
3. Зыков В.П. Диагностика и лечение тиков и синдрома Туретта у детей. *PMЖ*. 2006; 4: 333–5.
4. Борзов Е.В. Аденоиды. *Детская оториноларингология*. Т. 1. Под ред. М.Р.Богомилского, В.Р.Чистяковой. М.: Медицина, 2005; с. 296. / Borzov E.V. Adenoidy. *Detskaia otorinolaringologija*. Т. 1. Pod red. M.R.Bogomil'skogo, V.R.Chistiakovoi. M.: Meditsina, 2005; s. 296. [in Russian]
5. Терскова Н.В., Николаева А.И., Вахрушев С.Г., Смбалян А.С. Эпидемиологическая и клиническая характеристика хронических болезней миндалин и аденоидов (на примере г. Красноярск). *Рос. оториноларингология*. 2013; 3 (64): 139–45. / Terskova N.V., Nikolaeva A.I., Vakhrushev S.G., Smbatjan A.S. Epidemiologicheskaja i klinicheskaja kharakteristika khronicheskikh boleznei mindalin i adenoidov (na primere g. Krasnojarska). *Ros. otorinolaringologija*. 2013; 3 (64): 139–45. [in Russian]
6. Сидоренко Д.Р., Шнайдер Н.А. Вторичная инсомния у 13-летнего мальчика с аденонозиллярной патологией: важность междисциплинарного ведения. *Вестн. Клинической больницы №51*. 2016; 6 (1): 70–4. / Sidorenko D.R., Shnaider N.A. Vtorichnaia insomniia u 13-letnego mal'chika s adenotonzilliarnoi patologiei: vazhnost' mezhdistsiplinarnogo vedeniia. *Vestn. Klinicheskoi bofnitsy №51*. 2016; 6 (1): 70–4. [in Russian]
7. Aubertin G, Beydon N. Obstructive sleep apnea syndrome in children. *Rev Pneumol Clin* 2013; 69 (4): 229–36.
8. Nespoli L, Caprioglio A, Brunetti L, Nosetti L. Obstructive sleep apnea syndrome in childhood. *Early Hum Dev* 2013; 89: 33–7.
9. Passali D, Passali FM, Cambi J, Bellussi L. Role of adenotonsillectomy in OSAS children and behavioural disturbance. *Otolaryngol Pol* 2013; 67 (4): 187–91.
10. Сидоренко Д.Р. Нарушение дыхания у детей с хроническим аденоидитом. *Здоровье и образование в XXI в.* 2016; 18 (9): 38–42. / Sidorenko D.R. Narushenie dykhaniani u detei s khronicheskim adenoiditom. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI v.* 2016; 18 (9): 38–42. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сидоренко Динара Рамильевна – аспирант каф. ЛОР-болезней с курсом ПО, врач-оториноларинголог Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого». E-mail: sidorenko-dinara@mail.ru

Шнайдер Наталья Алексеевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. медицинской генетики и клинической нейрофизиологии, рук. Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого»

Терскова Наталья Викторовна – д-р мед. наук, доц. каф. ЛОР-болезней с курсом ПО, врач-оториноларинголог Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого»

Алексеева Ольга Владимировна – врач терапевт-сомнолог Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого»

Алгоритм диагностики и терапии цереброваскулярных болезней в практике амбулаторного врача

Е.В.Исакова✉

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

Статья посвящена проблеме диагностики и лечения хронической ишемии головного мозга с позиции анализа патогенетических механизмов, ведущих факторов риска. Представлены особенности клинических проявлений в зависимости от стадии процесса. Рассматриваются современные подходы к диагностике, включающие нейровизуализационные методы, нейропсихологическое обследование.

Ключевые слова: цереброваскулярная болезнь, хроническая ишемия головного мозга, дисциркуляторная энцефалопатия, когнитивные расстройства, дипиридамола.

Для цитирования: Исакова Е.В. Алгоритм диагностики и терапии цереброваскулярных болезней в практике амбулаторного врача. Consilium Medicum. 2017; 19 (2): 84–89.

Review

Algorithm for diagnosis and therapy of cerebrovascular diseases in the practice of an outpatient physician

Е.В.Исакова✉

M.F.Vladimirskiy Moscow regional research clinical institute. 129110, Russian Federation, Moscow, ul. Shchepkina, d. 61/2
✉:isakovael@mail.ru

Abstract

The article is devoted to the problem of diagnosis and treatment of chronic cerebral ischemia from the position of analysis of pathogenetic mechanisms, leading risk factors. The features of clinical manifestations depending on the stage of the process are presented. Modern approaches to diagnostics, including neuroimaging methods, neuropsychological examination are considered.

Key words: cerebrovascular disease, chronic cerebral ischemia, dyscirculatory encephalopathy, cognitive disorders, dipyridamole.

For citation: Isakova E.V. Algorithm for diagnosis and therapy of cerebrovascular diseases in the practice of an outpatient physician. Consilium Medicum. 2017; 19 (2): 84–89.

Определение

Хроническая ишемия головного мозга (ХИМ) или ее синоним «дисциркуляторная энцефалопатия», составляющая в Международной классификации болезней 10-го пересмотра целый раздел «Другие цереброваскулярные болезни» I67 (церебральный атеросклероз I67.2; прогрессирующая сосудистая лейкоэнцефалопатия I67.3; гипертензивная энцефалопатия I67.4; другие уточненные поражения сосудов мозга I67.8; цереброваскулярная болезнь – ЦВБ неуточненная I67.9), является одним из самых частых диагнозов в амбулаторно-поликлинической практике невролога, что само по себе обращает внимание на существующую проблему гипердиагностики данной патологии.

Термин «дисциркуляторная энцефалопатия» был предложен в конце 1950-х годов Г.А.Максудовым и Е.В.Шмидтом для обозначения прогрессирующей диффузной и мелкоочаговой патологии мозга, обусловленной нарастающим нарушением его кровоснабжения. В зарубежной литературе ХИМ или «дисциркуляторная энцефалопатия» отождествляется в первую очередь с мультиинфарктной деменцией, болезнью Бинсвангера, сосудистым паркинсонизмом [1]. Российскими специалистами эта патология чаще диагностируется у пациентов старших возрастных групп с определенным набором так называемых цереброваскулярных жалоб, наличием сосудистых факторов риска (ФР), имеющих клиническую симптоматику «недементных» когнитивных и иных нарушений, в развитии которых не было отмечено острого начала.

Наиболее частые жалобы, предъявляемые пациентами, включают помимо снижения памяти и умственных способностей повышенную утомляемость, снижение работоспособности, головные боли, головокружение, шаткость, неустойчивость при ходьбе, нарушение сна. Понятно, что представленные жалобы могут быть отражением самых разных заболеваний и состояний помимо ХИМ, включая первичные эмоциональные нарушения (тревожные и депрессивные расстройства), головные боли напряжения, периферическую патологию вестибулярного анализатора, нейродегенеративные заболевания, включая болезнь Альцгеймера, другие неврологические, соматические и психические заболевания, каждое из которых требует особого подхода к диагностике и лечению. Кроме того, наличие ЦВБ не исключает развития у пациента другой патологии, которая определяет клиническую картину заболевания и субъективное состояние пациента. Достаточно часто декомпенсация в состоянии пациента отмечается в случаях сочетания цереброваскулярной патологии с дегенеративными, дисметаболическими, гипоксическими процессами на фоне инволюционных изменений, перенесенной стрессорной ситуации, обострения в течении соматического заболевания.

ХИМ, равно как и острое нарушение мозгового кровообращения, представляет собой клинический синдром, отличающийся от инсульта отсутствием острого дебюта, неуклонно прогрессирующим прогрессивным или ступенчатым течением. Достаточно часто можно наблюдать сочетание инсульта и ХИМ, при этом каждая из форм отя-

гощает течение другой, ухудшая прогноз и в ряде случаев усложняя проведение лечебных мероприятий.

Этиология и патогенез

К ведущим ФР развития ХИМ традиционно относят артериальную гипертензию (АГ), особенно при отсутствии ее адекватного контроля. При отсутствии АГ в анамнезе причиной развития ХИМ могут быть также наследственная ангиопатия, сенильный артериосклероз, амилоидная ангиопатия, системные воспалительные заболевания. К причинам развития ХИМ относят атеросклероз, заболевания сердца с риском эмболии (фибрилляция предсердий, патология клапанов сердца, ишемическая болезнь сердца – ИБС), сердечную недостаточность, сахарный диабет (СД), нередко встречается сочетание данных факторов [2].

Мишенью для воздействия всех перечисленных ФР являются структуры головного мозга, в первую очередь наиболее «уязвимые» в связи с особенностями его ангиоархитектоники и функционирования. Выраженность нарушений мозговой гемодинамики оценивается по изменению величины и соотношений ряда гемодинамических параметров. В норме перфузия головного мозга осуществляется за счет притока артериальной крови по 4 магистральным артериям головы, при этом уровень общей перфузии мозга достаточно высок. Несмотря на то что масса мозга составляет всего 2,0–2,5% массы тела, в мозг поступает до 15% крови, циркулирующей в кровеносной системе организма. Столь высокий уровень перфузии определяется метаболической потребностью мозга и поддерживается при соответствующем уровне перфузионного давления в магистральных артериях головы [3].

Одним из основных показателей мозговой перфузии является уровень мозгового кровотока. Для различных участков мозга величины минутного кровотока не являются постоянными и меняются в широких пределах. Прежде всего это касается различий между серым и белым веществом больших полушарий: уровни кровотока соотносятся как 3,0–3,5:1. Кроме того, процесс ишемии головного мозга характеризуется изменением таких показателей мозгового кровотока, как объем крови, циркулирующей в сосудах полушарий и его отдельных регионах, фракция извлечения кислорода из притекающей артериальной крови; уровень усвоения (поглощения) кислорода нейронами и клетками глии; уровень поглощения глюкозы. Величины этих показателей для серого вещества приблизительно в 4 раза превышают таковые для белого, имеются также различия и между ними в разных структурах серого вещества (кора полушарий мозга и мозжечка, подкорковые узлы, ядра ствола) [3, 4].

АГ, представляя собой наиболее распространенное и прогностически неблагоприятное заболевание сердечно-сосудистой системы, приводит к комплексным полиорганным нарушениям, ремоделированию сосудистой системы, системным изменениям мелких интрацеребральных артерий, включая гипертрофию интимы, фибриноидный некроз, облитерирующий гиалиноз и другие изменения, при этом наибольшей реформации подвергаются артерии глубоких отделов больших полушарий. В максимально неблагоприятном положении для кровоснабжения оказываются именно глубинные структуры, такие как подкорковые узлы, зрительный бугор и перивентрикулярное белое вещество больших полушарий. Также глубинные отделы больших полушарий находятся в зоне смежного кровоснабжения на границе каротидного и вертебрально-базиллярного бассейнов, что создает дополнительные сложности при условиях изменяющегося кровотока. Формируется гипертоническая ангиоэнцефалопатия с мелкоочаговыми изменениями в виде гипертонических малых глубинных инфарктов, очагов неполного некроза, мелких геморрагий, а также диффузного изменения в ви-

де прогрессирующей деструкции белого вещества с развитием спонгиоза [5].

Диффузная патология белого вещества полушарий мозга занимает ведущее место в развитии нарушений познавательных функций у больных с цереброваскулярной патологией при АГ, являясь по существу морфологической основой сосудистой деменции подкоркового типа. Выраженные симптомы нарушения познавательной деятельности и памяти обнаруживаются при преимущественной локализации изменений в лобных долях мозга, семиовальном центре, мозолистом теле, поясных извилинах, где проходят проекционные, комиссуральные и ассоциативные волокна. Определенную роль в прогрессировании когнитивных нарушений играет и уменьшение объема мозолистого, что приводит к частичному разобщению полушарий. В патогенезе нарушений памяти определенное значение имеют и двусторонние изменения белого вещества гиппокампальных извилин. Понимание особенностей церебрального кровотока и патофизиологии нарушения кровоснабжения, морфологических изменений головного мозга, развивающихся на фоне АГ, дает обоснование клинического феномена «разобщения» связи между корой и подкорковыми структурами. Он является одним из ведущих механизмов, на основе которых формируются клинические проявления хронической ишемии головного мозга. Разобщение взаимосвязи лобных долей приводит к нарушению планирования, когнитивной деятельности, произвольного адекватного поведения [5].

Морфологической основой хронической ишемии головного мозга могут быть следующие изменения, сопровождающиеся утратой миелина и уменьшением объема белого вещества: диффузное поражение белого вещества (лекоареоз); множественные глубинные лакунарные инфаркты; микроинфаркты; микрокровоизлияния; диффузная церебральная атрофия.

В патогенезе хронической ишемии головного мозга незначительную роль играет атеросклеротическое поражение сосудов мозга. Проявления атеросклеротической ангиопатии имеют свои особенности на каждом структурно-функциональном уровне сосудистой системы мозга. Атеросклеротические бляшки локализуются в сосудах 1 и 2-го уровней, к которым относятся магистральные артерии головы (МАГ) и экстрацеребральные артерии, т.е. артерии основания мозга, включая интракраниальные отделы МАГ, виллизиев круг большого мозга, сосуды конвекситальной и медиальной поверхностей полушарий, артерии мозжечка и ствола мозга. На этих же уровнях при атеростенозе, сопровождающемся редукцией кровотока, наблюдается гемодинамическая структурно-функциональная перестройка на участках дистальнее уровня стеноза. К 3-му – структурно-функциональному (метаболическому) – уровню относятся сосуды микроциркуляторного русла, обеспечивающие обменные процессы в головном мозге. На этом уровне атеросклеротическая ангиопатия проявляется в виде структурной перестройки микрососудов, характерной для тяжелой циркуляторной гипоксии.

Многообразие атеросклеротической ангиопатии складывается из разнонаправленных процессов, включающих формирование атеросклеротических бляшек с деструктивными и репаративными изменениями в них, атероаблитурации (закрытие просвета артерии бляшкой), эмболии материалом распавшейся бляшки, вторичными структурными изменениями сосудов, связанными с гемодинамическими нарушениями, перекалибровкой. Патогенез поражения головного мозга при атеросклеротическом поражении может быть связан не только с атероаблитурацией, микроэмболизацией (артериоартериальной эмболией), но и гипоперфузией вещества мозга, особенно в зоне смежного кровоснабжения при наличии гемодинамического фактора (резкого снижения показателей артериального давле-

ния – АД, снижения минутного объема кровотока, уменьшения сердечного выброса, массивной кровопотери). Свойственное атеросклерозу преимущественное поражение артериального русла среднего и крупного калибра приводит к развитию инфарктов, которые могут протекать субклинически и являться находкой при проведении нейровизуализационного обследования [6].

На сегодняшний день большое внимание в патогенезе развития ХИМ и ее клинических проявлений, в частности когнитивных расстройств, уделяется неклапанной фибрилляции предсердий (ФП). По своей медико-социальной значимости ФП намного опережает другие виды кардиальных аритмий, что связано с широкой распространенностью данной патологии в популяции. До 10% людей в популяции в возрасте 80 лет и старше страдают от этой аритмии, и предполагается, что количество пожилых пациентов с ФП вырастет втрое в течение ближайших 20 лет [7]. ФП считается фактором, сопряженным с когнитивными нарушениями, как развивающимися вследствие перенесенного инсульта, так и не связанными с острым нарушением мозгового кровообращения. Многочисленные исследования показали четкую связь между ФП и когнитивными нарушениями [8, 9]. Механизм поражения головного мозга при наличии ФП связывают с «немыми» инфарктами в результате микроэмболии, а также гипоперфузией вследствие вариабельности пульса, изменений перфузионного давления, приводящих к диффузному поражению белого вещества [10]. Отмечается факт взаимосвязи неклапанной ФП с нейродегенеративными процессами. Все больше данных в мировых источниках встречается о наличии смешанных форм, при которых цереброваскулярная патология сочетается с изменениями, свойственными болезни Альцгеймера. У большей части больных с хронической ишемией когнитивное снижение сопряжено с присоединением деменции альцгеймеровского типа и развитием смешанной деменции [11].

Дифференциальный диагноз

Диагноз ХИМ основывается на оценке клинической симптоматики заболевания, наличии острых сосудистых эпизодов в анамнезе, ФР цереброваскулярного заболевания. Немаловажным этапом является исключение иных заболеваний и состояний, которые могут вызвать схожую клиническую картину.

Ядром клинической симптоматики являются когнитивные нарушения, аффективные и поведенческие нарушения, нарушения функции равновесия и ходьбы, вегетативные расстройства. В течении заболевания по-прежнему выделяют 3 стадии. Когнитивные нарушения легкой степени (в основном субъективные неврологические симптомы, пациент сохраняет бытовую независимость) характеризуют как I стадию. На II стадии выявляются умеренные когнитивные нарушения, может отмечаться очаговая неврологическая симптоматика: лобная (подкорковая) дисбазия («апраксия» ходьбы), лисья походка (при которой пациент ступни ставит на одну линию, одна перед другой «след в след»), асимметрия шага, имитирующая атаксию, постуральная неустойчивость, пирамидный синдром, псевдобульбарный синдром в виде дизартрии, паркинсонизм, мозжечковый синдром. Повседневная активность может быть ограничена. Для III стадии характерно развитие деменции, выявляется псевдобульбарный синдром в виде рефлексов орального автоматизма, дизартрии, дисфагии, проявления акинезии с повышением мышечного тонуса по типу ригидности, выраженные изменения походки. Повседневная активность ограничена за счет ее базисных видов [1].

Решающее значение в диагностике принадлежит нейровизуализационному (рентгеновская компьютерная томография или магнитно-резонансная томография) и нейро-

психологическому обследованию. При нейровизуализационном обследовании выявляют одиночные и множественные малые глубинные (лакунарные) инфаркты; диффузное поражение белого вещества, проявляющееся феноменом лейкоареоза, особенно в его глубоких субэпендимальных отделах, в первую очередь вокруг передних рогов боковых желудочков; микрокровоизлияния; диффузный атрофический процесс; перенесенные территориальные и водораздельные инфаркты. Отсутствие структурных изменений при нейровизуализационном обследовании ставит ХИМ под сомнение.

Полученные при нейровизуализации рентгенологические данные сопоставляются с результатами нейропсихологического тестирования. Очень важным моментом диагностики является выявление причинно-следственной связи между клиническими проявлениями и цереброваскулярным заболеванием, отсутствие клинических и инструментальных признаков, более характерных для других заболеваний, которые способны объяснить клиническую картину.

При нейропсихологическом обследовании признаком сосудистых когнитивных нарушений является в подавляющем большинстве нарушение управляющих функций головного мозга, а именно планирование, контроль, при их снижении в поведении пациента отмечается импульсивность, спонтанность, необдуманность решений и поступков. Как правило, это сочетается с зрительно-пространственными и легкими мнестическими расстройствами. На стадии легких когнитивных нарушений ухудшается концентрация внимания, повышается забывчивость, снижается темп познавательной деятельности, повышается утомляемость при нагрузке интеллектуальной направленности. На данной стадии оценка нейропсихологического статуса только с использованием краткой шкалы оценки психологического статуса, теста рисования часов или батареи лобной дисфункции может быть недостаточна для выявления достаточно тонких нарушений. Необходимо проведение более глубокого нейропсихологического анализа.

При наличии умеренных когнитивных нарушений изменения выходят за рамки возрастной нормы, но они не лишают пациента независимости в повседневной жизни. Здесь также наиболее характерны изменения, свойственные дисфункции передних отделов головного мозга. Лобный синдром характеризуют у этих больных нарастающее нарушение активного восприятия, абстрактного мышления, переключения с одного вида деятельности на другой, снижения критики. Расстройство активного восприятия приводит к тому, что больной судит о происходящем вокруг импульсивно, по случайным признакам, зачастую затрудняется дифференцировать из происходящих событий основные, страдает способность к обобщению, вынесению заключения. Нарушения памяти обычно незначительные. Речевые нарушения при отсутствии в анамнезе острых церебральных эпизодов отсутствуют [12]. На этой стадии возможно использование скрининговых методик, таких как тест Mini-Cog (проба на запоминание 3 слов и тест рисования часов), MMSE (краткая шкала оценки психического статуса), но более информативным методом является применение Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment), которая включает тесты для оценки управляющих функций, памяти, ориентации, рисования и т.д.

Для III стадии ХИМ характерны проявления сосудистой деменции. Кроме того, лобный синдром проявляется у этих пациентов расстройством многих механизмов, которые участвуют в формировании поведенческих и высших психических функций. Пациент зависит в повседневной деятельности. Условно выделяют 2 основных варианта лобного синдрома: лобный синдром психомоторной расторможенности и апатико-абулический синдром. На этой

стадии отмечаются значительные сложности при взаимодействии врача с пациентами, в первую очередь они касаются сбора анамнестических данных, выполнения врачебных рекомендаций, контроля состояния.

Очень важным дополнительным методом обследования в диагностике ХИМ у пациентов, имеющих сосудистые ФР, является ультразвуковое исследование, в частности дуплексное сканирование МАГ и транскраниальная доплерография, где выявляются изменения скоростных показателей кровотока. Важнейшей диагностической задачей исследования экстра- и интракраниальных артерий является идентификация патогенетических механизмов нарушения мозгового кровообращения у данного пациента. Оцениваются проходимость сосуда (наличие стеноза/окклюзии), геометрия хода сосуда (прямолинейный ход, кинкинг, койлинг), диаметр сосуда, степень подвижности сосудистой стенки, величина комплекса интима-медиа, состояние просвета сосудов (наличие и характеристика атеросклеротических бляшек, тромбов). Проведение дуплексного сканирования и цветного картирования брахиоцефальных артерий позволяет получить информацию о локализации стеноза, степени поражения артерии, т.е. определить процент диаметра (площади) стеноза и гемодинамическую значимость, а также оценить характер строения атеросклеротической бляшки (структуру, поверхность, распространенность). Все эти факторы имеют диагностическую ценность, а также позволяют планировать консервативное или хирургическое лечение.

Сложной представляется дифференциальная диагностика между ХИМ и дегенеративными заболеваниями, в частности болезнью Альцгеймера. Сложности часто возникают на ранних стадиях заболевания, но верная постановка диагноза имеет принципиальное значение в построении программы лечения и прогноза для жизни пациента. Дебют болезни Альцгеймера чаще всего связан с нарушением кратковременной памяти, обычно это события текущего времени суток, текущего дня. Пациент забывает имена близких, известных людей, названия предметов. Возможно изменение речевой функции уже на ранних стадиях, а именно подбор слов и непонимание устной речи. Возникают сложности с пониманием смысла прочитанного, нарушается письмо, чтение, счет, утрачиваются приобретенные ранее навыки. При нейропсихологическом обследовании у таких пациентов выявляются первичные нарушения памяти, которые характеризуют амнестический тип когнитивных нарушений. При нейровизуализационном обследовании характерным является выявление атрофических изменений височных и теменных долей [13].

Достаточно часто в типичной клинической практике врача-невролога встречаются пациенты, доминирующими субъективными симптомами в клинической картине которых являются общая слабость, быстрая утомляемость, головные боли, несистемное головокружение. Дифференциальная диагностика при наличии таких жалоб имеет большое значение, так как связана с выбором эффективной лечебной тактики.

Таким пациентам не только обязательно проведение клинического неврологического обследования, но также оценки соматического статуса, при необходимости консультации эндокринолога с целью исключения, например, гипотиреоза, который представляет собой достаточно широко распространенную патологию (общая слабость, утомляемость, сонливость, нарушение памяти, внимания, повышение массы тела, сухость кожных покровов, ломкость ногтей и др.), которая при адекватной гормонозаместительной терапии дает полное восстановление нарушенных функций.

Важной составляющей дифференциального диагноза у таких пациентов с многочисленными, постоянно меняющимися жалобами на головокружение, слабость, шат-

кость, неустойчивость при ходьбе является оценка эмоционального статуса, при необходимости консультация психиатра, психотерапевта. Сами пациенты, как правило, не акцентируют внимания на снижении уровня настроения, более того, в случае маскированной (синонимы: соматизированной, ларвированной, алекситимической) депрессии даже отрицают угнетение настроения, предъявляя жалобы, свидетельствующие о неврологическом заболевании, соматическом неблагополучии. Ошибочный диагноз в подобной ситуации приводит к неверно выбранным терапевтическим решениям и при наличии аффективных и невротических нарушений усугубляет имеющиеся расстройства. Достаточно часто в клинической практике наблюдается, что проведенный курс метаболической терапии, участие врача в проблемах пациента, программа дифференциально-диагностического поиска с разнообразными многочисленными обследованиями переключают внимание больного и могут даже на какое-то время нивелировать проявления заболевания, однако это лишь временное «иллюзорное» улучшение, не отражающее истинного состояния; при этом процесс хронифицируется, затрудняя восстановление пациента и снижая эффективность терапии. Как показывают проведенные исследования, у значительного процента больных с длительно сохраняющимися вестибуло-атактическими нарушениями, которые на протяжении длительного времени проходили без эффекта амбулаторное лечение по поводу ХИМ, ведущей причиной имеющихся расстройств были невротические и аффективные нарушения [14].

Лечение

Подходы к лечению ХИМ основаны на коррекции имеющихся ФР развития инсульта и прогрессирования заболевания, в первую очередь оценке адекватности контроля причины развития синдрома хронической ишемии. Безусловно, следует начинать лечение с разъяснения необходимости здорового образа жизни с полным отказом от курения, злоупотребления алкоголем, разумным повышением физической активности, здоровым питанием, контролем массы тела, соблюдением диеты. Необходимо лечение АГ с постоянным контролем показателей, ведением дневника пациента, 1 раз в 4–6 мес проведение суточного мониторирования АД с целью коррекции дозы гипотензивных препаратов. При наличии дислипидемии лечение статинами с постоянным контролем показателей печеночных проб (аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, γ -глутамилтранспептидазы), лечение ИБС, СД, при наличии ФП пожизненный прием антикоагулянтов (дабигатран, ривароксабан, апиксабан). Для пациентов с анамнезом инсульта, транзиторной ишемической атаки без наличия ФП – постоянный пожизненный прием тромбоцитарных антиагрегантов (ацетилсалициловая кислота – АСК, клопидогрел, дипиридамола медленного высвобождения + АСК).

При наличии стенозирующего процесса магистральных сосудов головы необходима консультация ангиохирурга с целью решения вопроса о необходимости хирургического вмешательства для профилактики инсульта (каротидной эндартерэктомии, стентирования). При наличии депрессии рекомендуется психотерапия и прием антидепрессантов (по возможности исключая трициклические антидепрессанты с имеющимися побочными симптомами блокад, которые могут оказывать негативное действие на когнитивные функции). Целесообразно использование селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) или селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина.

С целью компенсации познавательной функции рекомендуются когнитивные тренинги, в том числе с использованием биологической обратной связи по опорной реак-

ции, лечебная физкультура, что является также эффективным при вестибулярной дисфункции для тренировки вестибулярного аппарата и способности поддерживать равновесие [15]. Для медикаментозной коррекции рекомендуются ингибиторы ацетилхолинэстеразы (донепезил, ривастигмин, галантамин), блокаторы глутаминовых рецепторов (мемантин).

При лобной дисбазии, особенно с нарушением инициации ходьбы и застываниями, используется лечебная гимнастика с коррекцией шага и снижением риска падений, назначают препараты амантадина, леводопы, ингибиторов моноаминоксидазы типа В. При насильственном смехе и плаче используют антидепрессанты (СИОЗС), препараты леводопы.

Учитывая патогенез развития нарушений при ХИМ, связанный с прогрессирующей микроангиопатией, представляется целесообразным применение в комплексной терапии препарата, который, улучшая функции эндотелия и нейроваскулярного сопряжения, оказывает положительное влияние, повышая уровень оксида азота, снижая проницаемость гематоэнцефалического барьера, потенциально влияя на цАМФ- и цГМФ-каскад. К таким препаратам относится дипиридамола. Препарат дипиридамола относится к группе вазодилаторов миотропного действия. При этом данный препарат обладает сосудорасширяющим действием, избирательно направленным на мелкие артериальные артерии – артериолы, в отличие от антагонистов кальция и нитратов, мишенью которых являются крупные артериальное русло, магистральные сосуды. Назначение препарата такого спектра является патогенетически обоснованным именно при ХИМ, когда сосудорасширяющий эффект обеспечивается двумя различными механизмами действия, основанными на угнетении процесса захвата аденозина и подавлении выработки фосфодиэстеразы. При наличии существующего динамического равновесия, наблюдаемого между выбросом аденозина и его обратным захватом, внутриклеточное содержание этого нуклеотида поддерживается в постоянной концентрации. При приеме дипиридамола отмечается сдерживание захвата аденозина тромбоцитами, эритроцитами и клетками эндотелия, что приводит к повышению его плазменной концентрации и усилению зависимой от аденозина вазодилатации. Более высокие дозы дипиридамола 225–450 мг/сут оказывают угнетающее действие на агрегацию тромбоцитов, обусловленную действием аденозина, тем самым снижая риск развития тромбообразования и улучшая процессы микроциркуляции. Дипиридамола также участвует в улучшении процессов тканевого дыхания за счет активации циклаз, повышающих производительность синтеза цАМФ. Перечисленные эффекты свидетельствуют о перспективности и обоснованности использования дипиридамола в комплексной терапии пациентов с ХИМ.

Литература/References

1. Шмидт Е.В. Сосудистые заболевания нервной системы. М.: Медицина, 1975. / Shmidt E.V. Sosudistye zabolovaniia nervnoi sistemy. M.: Meditsina, 1975. [in Russian]
2. Трусова Н.А., Левин Н.О., Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия – letzte wiese otechestvennoi angionevrologii. Sovrem. terapiia v psixiatrii i nevrologii. 2016; 2: 11–7. / Trusova N.A., Levin N.O., Levin O.S. Distirkuliatornaia entsefalopatiia – letzte wiese otechestvennoi angionevrologii. Sovrem. terapiia v psixiatrii i nevrologii. 2016; 2: 11–7. [in Russian]
3. Верещагин Н.В., Борисенко В.В., Власенко А.Г. Мозговое кровообращение. М.: Интер-Весы, 1993. / Vereshchagin N.V., Borisenko V.V., Vlasenko A.G. Mozgovoe krovoobrashchenie. M.: Inter-Vesy, 1993. [in Russian]
4. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М.: Медицина, 1997. / Vereshchagin N.V., Morgunov V.A., Gulevskaia T.S. Patologiya golovnogo mozga pri ateroskleroze i arterial'noi gipertonii. M.: Meditsina, 1997. [in Russian]
5. Zanchetti A. Predisposing factors, accompanying diseases and complications of hypertension. J Hypertens 2017; 35 (4): 655–6.

6. Бойцов С.А., Деев А.Д., Шальнова С.А. Смертность и факторы риска неинфекционных заболеваний в России: особенности, тенденции и прогноз. *Терапевт. арх.* 2017; 89 (1): 5–14. / Boitsov S.A., Deev A.D., Shal'nova S.A. Smertnost' i faktory riska neinfektsionnykh zabolevanii v Rossii: osobennosti, tendentsii i prognoz. *Terapevt. arkh.* 2017; 89 (1): 5–14. [in Russian]
7. Hsu LC, Fuh JL. Atrial fibrillation and dementia: Do risk factors matter? *J Chin Med Assoc* 2016; 79 (9): 465–7.
8. Shah AD, Merchant FM, Delurgio DB. Atrial Fibrillation and Risk of Dementia/Cognitive Decline. *J Atr Fibrillation* 2016; 8 (5): 1353.
9. Udompanich S, Lip GY, Apostolakis S, Lane DA. Atrial fibrillation as a risk factor for cognitive impairment: a semi-systematic review. *QJM* 2013; 106 (9): 795–802.
10. Alonso A, Arenas de Larriva AP. Atrial Fibrillation, Cognitive Decline And Dementia. *Eur Cardiol* 2016; 11 (1): 49–53.
11. JimÑez Bonilla JF, Carril Carril JM. Molecular neuroimaging in degenerative dementias. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2013; 32 (5): 301–9.
12. Гусев Е.И., Никифоров А.С. Неврологические симптомы, синдромы и болезни. Энциклопедический справочник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006; с. 623–38. / Gusev E.I., Nikiforov A.S. Nevrologicheskie simptomy, sindromy i bolezni. *Entseklpedicheskii spravochnik*. М.: GEOTAR-Media, 2006; s. 623–38. [in Russian]
13. Rius-Pérez S, Tormos AM, Pérez S, Taléns-Visconti R. Vascular pathology: Cause or effect in Alzheimer disease? *Neurologia* 2015; pii: S0213-4853(15)00185-1
14. Романова М.В., Котов С.В., Исакова Е.В. Психогенное головокружение: особенности диагностики и лечения. *Мед. совет.* 2012; 6: 22–7. / Romanova M.V., Kotov S.V., Isakova E.V. Psikhogennoe golovokruzhenie: osobennosti diagnostiki i lecheniia. *Med. sovet.* 2012; 6: 22–7. [in Russian]
15. Романова М.В., Котов С.В., Исакова Е.В. Современные подходы к реабилитации пациентов с вестибуло-атактическими нарушениями. *Лечащий врач.* 2012; 74. / Romanova M.V., Kotov S.V., Isakova E.V. Sovremennye podkhody k reabilitatsii patsientov s vestibulo-atakticheskimi narusheniiami. *Lechashchii vrach.* 2012; 74. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Исакова Елена Валентиновна – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. неврологического отделения, проф. каф. неврологии фак-та усовершенствования врачей ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского».
E-mail: isakovael@mail.ru

Распространенность табакокурения как важнейшего социально значимого модифицируемого фактора риска среди пациентов с инсультом

В.В.Козьяйкин, С.В.Котов[✉], Е.В.Исакова

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

В статье представлен обзор современных данных по поводу распространенности модифицируемого фактора риска инсульта – приверженности табакокурению, его влияния на частоту развития, тяжесть течения и исход острых нарушений мозгового кровообращения. Приведены данные исследования, включающего результаты лечения 129 больных, поступивших в стационар в остром периоде церебрального инсульта. Показано, что инсульт у пациентов, приверженных табакокурению, развивался статистически значимо в более молодом возрасте по сравнению с некурящими пациентами. Отчетливого влияния табакокурения на тяжесть течения развившегося церебрального инсульта по шкале Национального института здоровья (NIHSS) и восстановление пациентов получено не было. При этом функциональное состояние некурящих пациентов с инсультом по шкале Ранкина в дебюте было статистически значимо тяжелее, чем приверженных курению, что было обусловлено более старшим возрастом, большим количеством соматических заболеваний.

Ключевые слова: профилактика, инсульт, факторы риска, табакокурение.

Для цитирования: Козьяйкин В.В., Котов С.В., Исакова Е.В. Распространенность табакокурения как важнейшего социально значимого модифицируемого фактора риска среди пациентов с инсультом. Consilium Medicum. 2017; 19 (2): 90–95.

Short survey

The prevalence of tobacco smoking as the most important socially significant modifiable risk factor among patients with stroke

V.V.Koziainin, S.V.Kotov[✉], E.V.Isakova

M.F.Vladimirskiy Moscow Regional Clinical Institute. 129110, Russian Federation, Moscow, ul. Shchepkina, d. 61/2
[✉]kotovsv@yandex.ru

Abstract

The article presents an overview of current data on the prevalence of the modifiable stroke risk factor-adherence to tobacco smoking, its effect on the frequency of development, the severity of the course and the outcome of acute cerebrovascular accident. The data of the study included the results of treatment of 129 patients admitted to the hospital in the acute period of cerebral stroke. It was shown that the stroke in patients committed to smoking developed statistically significantly at a younger age than non-smokers. A distinct effect of smoking on the severity of the progression of cerebral stroke on the scale of the National Institutes of Health (NIHSS) and recovery of patients was not obtained. At the same time, the functional state of nonsmokers with Rankin's stroke in the debut was statistically significantly heavier than those committed to smoking, which was due to older age, more somatic diseases.

Key words: prevention, stroke, risk factors, tobacco smoking.

For citation: Koziainin V.V., Kotov S.V., Isakova E.V. The prevalence of tobacco smoking as the most important socially significant modifiable risk factor among patients with stroke. Consilium Medicum. 2017; 19 (2): 90–95.

Т абакокурение является одним из наиболее агрессивных и вредных человеческих пристрастий, приводящих к развитию многочисленных заболеваний. В ряду известных на сегодняшний день факторов риска (ФР) инсульта табакокурение классифицируется как хорошо документированный модифицируемый фактор еще по данным Фрамингемского исследования [1]. Парадокс заключается в том, что в современном мире высоких технологий человечество как никогда много знает о вреде табакокурения, но при этом распространенность употребления табака остается практически неизменной на протяжении полувека [2, 3].

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2012 г. распространенность курения табака в мире в среднем составляла около 22%. Распространенность среди мужчин (37%) была примерно в 5 раз выше, чем среди женщин (7%) [4].

Согласно данным исследований, проведенных в США в разные годы, установили, что курят 20,8–21,2% взрослого населения страны [5]. Таким образом, примерно один из пяти взрослых американцев является хроническим курильщиком, при этом дебют курения, как правило, отме-

чается в подростковом возрасте. Это представляет собой лишь 3% снижение распространенности курения за последние 10 лет, несмотря на внедрение государственных профилактических программ. Исследование показало, что табакокурению привержены 20% старшеклассников американских школ. В целом его распространенность достигает своего пика среди населения в возрасте от 18 до 44 лет, а затем резко снижается в популяции лиц старше 65 лет, что напрямую связано с развитием заболеваний, им обусловленных. При этом распространенность курения среди взрослых мужчин больше, чем среди женщин – 23 и 19% соответственно. Распространенность среди афроамериканцев и кавказцев составляет приблизительно 21%. Среди латиноамериканцев и азиатов привержены табакокурению около 50% [6]. В частности, согласно данным эпидемиологических исследований, проведенных в Корее, распространенность табакокурения среди мужчин составляет 48,1% [7].

Социально-экономический статус также является фактором, оказывающим влияние на приверженность курению. Проведенные исследования показывают, что взрослые, имеющие степень бакалавра или более, с меньшей ве-

роятностью становятся курильщиками по сравнению с менее образованными лицами. Лица с низким достатком более вероятно будут курильщиками, чем взрослые в семьях со стабильно высоким или средним уровнем доходов. Наличие медицинской страховки также является фактором, определяющим отсутствие приверженности курению табака. Таким образом, менее образованные, менее материально обеспеченные, не имеющие медицинской страховки граждане, согласно данным анализа, являются более приверженными табакокурению [2].

Курение табака является важнейшим ФР развития инсульта. Исследования, проведенные в различных этнических группах населения, демонстрируют четкую связь между курением и риском развития инсульта. Курильщики имеют по крайней мере в 2–4 раза больший риск развития инсульта по сравнению с некурящими на протяжении всей жизни или лицами, которые бросили курить более 10 лет назад. В одном из исследований было показано увеличение риска до 6-кратной позиции в группе курящих по сравнению с некурящими [8].

Влияние данного ФР на развитие инсульта настолько значимо, что даже пассивное курение значительно увеличивает частоту развития патологии. В одном из исследований, проведенных в США, охвативших большую выборку, включающую более 27 тыс. наблюдений, было убедительно показано 1,5-кратное повышение риска развития 1-го ишемического инсульта (ИИ) у женщин, подвергавшихся до 20 ч или более в неделю воздействию табачного дыма в домашних условиях, по сравнению с теми, кто испытывал влияние табачного дыма менее 1 ч в неделю [9].

Исследование, проведенное в Новой Зеландии, посвященное анализу влияния пассивного курения во время рабочего дня, показало, что воздействие «вторичного» табачного дыма стало причиной около 100 предотвратимых смертей в год от рака легких, ишемической болезни сердца и инсульта [10].

Вероятные механизмы влияния табакокурения непосредственно и при пассивном воздействии табачного дыма обусловлены запуском ряда патологических процессов, связанных с повышением агрегации тромбоцитов, уровня фибриногена, снижением фибринолитической активности, снижением уровня липопротеидов холестерина высокой плотности, а также прямым эффектом влияния токсических соединений. Табачный дым содержит более 4 тыс. различных химических веществ, в том числе тяжелых металлов, которые способствуют образованию свободных радикалов, вызывая нарушение функции эндотелия сосудов и воспаление, в конечном счете приводя к развитию и ускорению атеросклеротического процесса, вызывая выраженные изменения в прокоагулянтной системе [11, 12].

Получены данные, свидетельствующие о том, что табакокурение в свою очередь также усугубляет хроническое воспаление в эндотелиальной стенке сосуда, вызванное гиперхолестеринемией, вызывая одновременно изменения в морфологии эритроцитов, активизируя тромбоцитарное звено, приводя к клиническим проявлениям тромботического состояния у пациента [13]. Учитывая перечисленные механизмы, табакокурение увеличивает риск развития как ИИ, так и геморрагического инсульта.

Немаловажное значение для развития инсульта, согласно данным проведенных исследований, имеет влияние табакокурения на функцию внешнего дыхания (ФВД) с повышением уровня ангиотензина в крови. При проведении обследования ФВД у хронических курильщиков отмечается изменение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду по сравнению с некурящими, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, изменяются уровни натрия и калиемии, что оказывает влияние на тонус сосудов, при-

водя к повышению артериального давления с формированием стойкой артериальной гипертензии (АГ) [14–16].

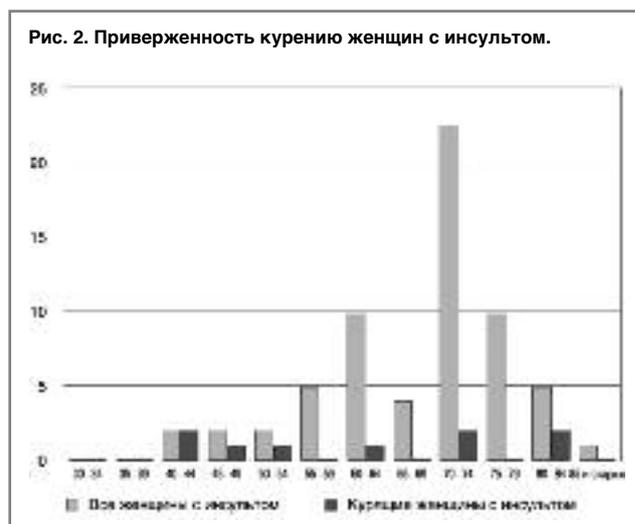
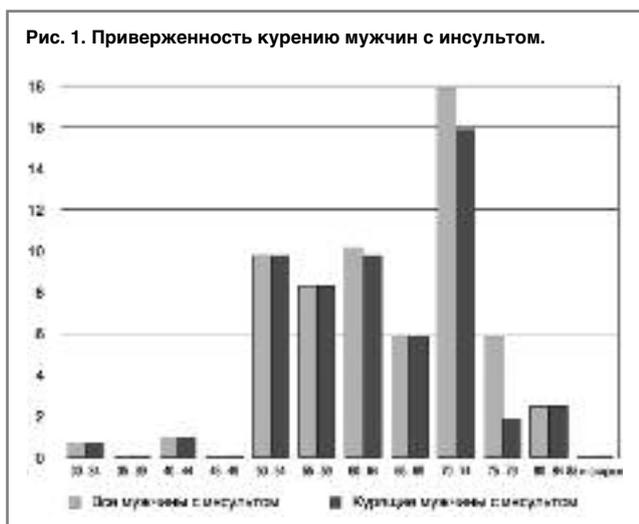
Еще одним механизмом развития инсульта у лиц, приверженных табакокурению, является кардиоэмболия. Курение предрасполагает к развитию фибрилляции предсердий (ФП), и несколько последних моделей прогнозирования риска развития осложнений, связанных с ФП, включают курение в качестве компонента [17, 18]. В свою очередь ФП, по результатам исследований, в том числе Фремингемского, связана с 4–5-кратным увеличением риска ИИ и в 2 раза – риска смерти [19, 20].

Статус табакокурения идентифицирует пациентов с высоким риском формирования ФП, а также развитием у этих пациентов неблагоприятных событий, таких как тромбоэмболические осложнения и потенциально плохой контроль при лечении антагонистом витамина К [21, 22]. Согласно данным исследования, проведенного в Колумбийском университете США, именно кардиоэмболический подтип ИИ наиболее часто был выявлен у латиноамериканцев, которые отличаются, как известно, наибольшей приверженностью табакокурению по сравнению с афроамериканцами и неиспаноговорящими белыми [23]. Согласно данным другого исследования, в котором проанализированы результаты лечения 7809 пациентов с ФП в период 2000–2010 гг., активное курение вызывало развитие таких негативных явлений, как кровотечение на фоне приема антикоагулянтной терапии антагонистами витамина К [24].

Несмотря на повышенный риск развития инсульта при табакокурении, в литературных источниках отмечается дискуссия относительно его влияния на функциональный исход острого ИИ. Большая часть авторов склоняются к традиционно неблагоприятному влиянию приверженности табакокурению на исход инсульта [25] или не отмечают какого-либо воздействия (так называемое нейтральное влияние) [26–29].

Но есть публикации, где авторы отмечают положительное влияние табакокурения на восстановление пациентов при церебральном инсульте (ЦИ) [30–33]. Предполагается, что хроническое воздействие никотина может стимулировать ангиогенез, а также модулировать диаметр протока сосудов при изменяющихся условиях функционирования при острой фокальной ишемии мозга, обеспечивая большую восприимчивость к спонтанной реканализации или терапевтическому тромболизису. Особое внимание уделяется характеристикам тромба, которые у хронических курильщиков имеют свои показатели, наиболее благоприятные для тромболизиса. Результаты китайского исследования у пациентов с инсультом, у которых был проведен внутривенный тромболизис, отражают взаимосвязь лучших показателей функциональной независимости в результате лечения при наличии табакокурения в анамнезе, если подтип инсульта был некардиоэмболическим, а также выявляют более низкий риск развития внутричерепного кровоизлияния и фатальных исходов у пациентов при атеротромботическом подтипе ИИ [34].

В то же время в одном из последних наблюдений, охвативших большую выборку корейских пациентов с инфарктом мозга (1117 больных), было убедительно показано отсутствие какого-либо положительного влияния табакокурения на течение ЦИ и его исход и в конце острого периода, и через 3 мес [35]. Как показали результаты исследования, фактор табакокурения был независимо связан с тяжелым течением инсульта. Изначально в однофакторном анализе пациенты с инсультом – хронические курильщики продемонстрировали хороший функциональный результат и значительно меньший показатель смертности в течение первых 3 мес по сравнению с некурящими пациентами. Однако при проведении более детального многофакторного анализа с корректировкой демографических дан-



ных было отмечено, что пациенты, приверженные табакокурению, были достоверно моложе, с относительно благоприятным соматическим анамнезом. АГ и ФП также достоверно реже наблюдалась у этих больных по сравнению с группой некурящих пациентов более старшего возраста, имеющих отягощенный соматический фон. Тем ни менее, как заключают авторы публикации, необходимо проведение дополнительных исследований, посвященных анализу данного вопроса.

Материал и методы

Проведен анализ результатов обследования и лечения 129 пациентов с церебральным инсультом, госпитализированных в неврологический стационар в остром периоде. При сборе анамнестических данных особое внимание уделялось основным ФР развития инсульта. Оценивали информацию, полученную во время опроса пациента и его родственников, а также при анализе данных медицинской документации амбулаторно-поликлинической службы (амбулаторных карт формы № 025/у, утвержденных приказом Минздрава СССР 04.10.80 №1030), дневников пациентов, результатов обследования больных в условиях стационара. Анализ включал в себя демографические данные, оценку сосудистых ФР. Пациент, куривший в течение 1 мес до поступления в стационар, был определен как приверженный курению. Оценка тяжести инсульта проводилась по шкале тяжести инсульта Национальных институтов здоровья США (NIHSS) в баллах, подтип ИИ определяли по шкале TOAST. Проводилась оценка функционального состояния пациента по шкале Рэнкина.

Для статистической обработки материала использовали пакет программы BioStat 2009 Professional 5.8.4. При сравнении 2 зависимых выборок применялись парный 2-выборочный t-критерий и непараметрический тест Вилкоксона. При сравнении 2 независимых выборок использовался непараметрический критерий Манна-Уитни (U-критерий). Нормальность распределения оценивали при помощи критерия д'Агостино-Пирсона. Корреляционный анализ 2 выборок проводили с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для всех видов статистического анализа различия между группами признавались статистически значимыми при допустимой вероятности ошибки $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Среди обследованных нами пациентов с инсультом данной привычке были привержены более 1/2 – 67 (51,93%) из 129 больных, из них 58 (44,96%) мужчин и только 9 (6,97%) женщины. Таким образом, табакокурение статистически значимо чаще наблюдалось у мужчин ($p < 0,05$) и отмечалось более чем в 6 раз чаще, чем среди женщин, что под-

тверждает данные ВОЗ 2014 г., где были представлены похожие результаты (распространенность табакокурения среди мужчин в 5 раз превышала распространенность среди женщин) [4].

Как показал проведенный анализ, в основном все мужчины с инсультом были привержены курению. Число курильщиков составляло 58 из 65 (рис. 1).

Курение у женщин было распространено значительно меньше. Число женщин с инсультом, приверженных курению, составляло 9 из 64 (рис. 2).

Среди пациентов, приверженных табакокурению, 49 (37,98%) больных с инсультом выкуривали менее 20 сигарет в день (41 мужчина – 31,78% и 8 женщин – 6,20%); 18 (13,95%) пациентов выкуривали более 20 сигарет в день (17 мужчин – 13,18% и 1 женщина – 0,78%). Среди обследованных больных с инсультом 62 (48,06%) из 129 пациентов не курили (55 женщин – 42,64% и 7 мужчин – 5,43%). Уровень потребления табака у пациентов с инсультом в зависимости от пола представлен на рис. 3.

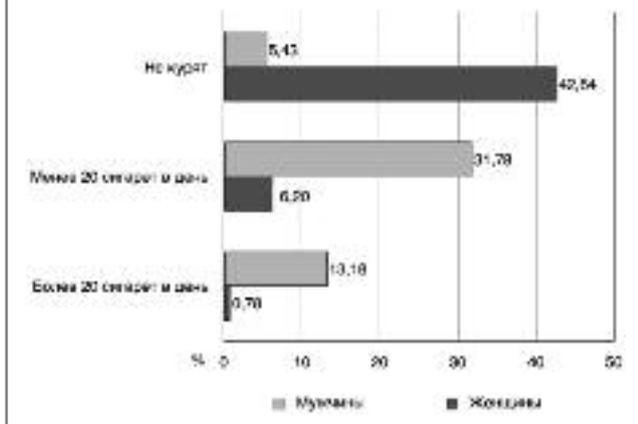
В ходе работы был проведен анализ зависимости приверженности курению пациентов с инсультом от следующих факторов: возраст больных, уровень образования, семейное положение, наличие работы, материальный доход, наличие в анамнезе острого сосудистого эпизода (инфаркт миокарда, транзиторная ишемическая атака – ТИА, инсульт).

Возраст

Средний возраст курящих пациентов с инсультом ($n=67$) составлял $62,99 \pm 1,37$ года. Средний возраст пациентов с инсультом, не приверженных курению ($n=62$), составлял $70,19 \pm 0,99$ года ($p < 0,05$). Таким образом, статистически значимо привержены курению были более молодые пациенты, что также соответствовало данным ранее проведенных исследований [35]. Данная закономерность (при сравнении группы курящих и некурящих пациентов) определялась возрастом курящих мужчин с инсультом: средний возраст мужчин с инсультом, приверженных курению, составлял $63,26 \pm 1,34$ года. Средний возраст некурящих мужчин с инсультом составлял $73,29 \pm 1,66$ года ($p=0,004$). Среди женщин табакокурение не имело значительного распространения, и возрастной зависимости не было прослежено. Средний возраст курящих женщин с инсультом составлял $61,22 \pm 5,63$ года. Средний возраст некурящих женщин с инсультом составлял $69,8 \pm 1,09$ года ($p=0,127$).

При этом, как показало проведенное исследование, не было выявлено взаимосвязи между количеством выкуриваемых сигарет в день и возрастом мужчин с инсультом. Средний возраст мужчин, выкуривающих более 20 сигарет в день ($n=18$), составлял $62,28 \pm 2,43$ года. Средний возраст

Рис. 3. Уровень потребления табака у пациентов с инсультом в зависимости от пола.



мужчин, выкуривающих менее 20 сигарет в день ($n=49$), составлял $63,24 \pm 1,65$ года ($p=0,58$).

Уровень образования

В ходе исследования была проанализирована зависимость приверженности табакокурению от уровня образования пациентов. Среди приверженных курению больных с инсультом ($n=67$): у 14 пациентов было высшее, у 34 – среднетехническое, у 19 – среднее образование. Среди пациентов с инсультом, не приверженных курению ($n=62$): у 1 пациента было высшее образование, у 35 – среднетехническое, у 26 – среднее образование. Таким образом, у 58,06% (36 больных из 62) среди некурящих было высшее/среднетехническое образование; у 41,94% (26 больных из 62) было среднее образование. У 71,64% (48 больных из 67) среди курящих было высшее/среднетехническое образование; у 28,35% (19 больных из 67) – среднее образование.

Средний балл общего уровня образования (0 баллов – среднее образование, 1 балл – среднетехническое образование, 2 балла – высшее образование) у курящих больных составлял $0,93 \pm 0,09$; средний балл общего уровня образования у некурящих больных – $0,59 \pm 0,07$ ($p=0,016$).

Таким образом, у пациентов с инсультом, приверженных курению, был статистически значимо более высокий уровень образования по сравнению с подгруппой некурящих больных с инсультом. По данным литературных источников, чаще приверженность табакокурению была характерна для пациентов с низким уровнем образования по сравнению с некурящими [2]. Возможно, данные, полученные в нашем исследовании, были обусловлены достоверно большим количеством пациентов мужского пола в подгруппе курящих и более молодым возрастом больных.

Участие в трудовой деятельности

Среди приверженных курению достоверно больше было пациентов, которые участвовали в трудовой деятельности до развития настоящего инсульта ($p=0,014$). Среди приверженных курению работающих пациентов было 31,34% (21 больной из 67); неработающих – 68,66% (46 больных из 67). Среди некурящих работающих было 6,45% (4 больных из 62); неработающих – 93,55% (58 больных из 62).

Семейное положение

Среди приверженных курению больных с инсультом статистически значимо больше было пациентов, состоящих в браке ($p=0,005$). Среди приверженных курению 67,16% (45 больных из 67) состояли в браке; 17,92% (12 больных из 67) составляли категорию «холост/разведен»; 14,92% (10 больных из 67) составляли категорию «вдова/вдовец». Среди некурящих пациентов 38,71% (24 больных из 62) состояли в браке; 8,06% (5 больных из

62) составляли категорию «холост/разведен»; 53,23% (33 больных из 62) составляли категорию «вдова/вдовец». Таким образом, среди приверженных курению вне брака было 32,84% (22 больных из 67) – «вдовец/вдова – холост/разведен»; среди некурящих больных – 61,29% (38 больных из 62) – «вдовец/вдова – холост/разведен».

Уровень материального благосостояния

Уровень материального благосостояния, как показали результаты исследования, не оказывал статистически значимого влияния на приверженность курению ($p=0,11$). Среди некурящих больных было 96,78% (60 пациентов из 62) с уровнем дохода до 15 тыс. руб. на 1 члена семьи в месяц; 1,61% (1 пациент из 62) имел доход менее 5 тыс. руб. в месяц; 1,61% (1 пациент из 62) имел доход более 15 тыс. руб. в месяц на 1 члена семьи. Среди курящих пациентов было 17,92% (12 больных из 67), имеющих доход более 15 тыс. руб. в месяц на 1 члена семьи; 82,08% (55 больных из 67), имеющих доход до 15 тыс. руб. в месяц. Таким образом, некурящих, имеющих доход менее 15 тыс. руб. в месяц на 1 члена семьи, было 98,39% (61 больной из 62), курящих – 82,08% (55 больных из 67).

Анамнез перенесенного острого эпизода ТИА, инсульта, инфаркта миокарда

Статистически значимое влияние на приверженность табакокурению по полученным нами данным оказывал перенесенный ранее острый сосудистый эпизод, а именно ТИА, инсульт, инфаркт миокарда ($p=0,011$), что согласуется с данными ранее проведенных исследований, где указывается, что перенесенный острый эпизод повышает мотивацию больного отказаться от вредного пристрастия или предостерегает от возможного начала табакокурения [35]. Среди курящих пациентов 36 (53,73%) из 67 имели в анамнезе острый сосудистый эпизод: 10 (14,92%) пациентов ранее перенесли инфаркт миокарда, 11 (16,41%) больных имели в анамнезе ТИА, 15 (22,38%) – ранее перенесли инсульт. Среди некурящих пациентов 48 (77,41%) из 62 имели в анамнезе перенесенный острый сосудистый эпизод: 10 (16,12%) пациентов перенесли инфаркт миокарда, 25 (40,33%) имели в анамнезе ТИА, 13 (20,96%) – ранее перенесли инсульт. Таким образом, острый сосудистый эпизод в анамнезе имели среди курящих 36 (53,73%) из 67 пациентов, среди некурящих – 48 (77,41%) из 62.

Таким образом, как показали результаты проведенного нами исследования, статистически значимыми факторами, оказывающими влияние на приверженность курению у обследованных нами пациентов с инсультом, были мужской пол ($p<0,05$), более молодой возраст ($p=0,004$) – причем на количество выкуриваемых сигарет в день влияние возрастного показателя уже не было прослежено ($p=0,58$), более высокий уровень образования ($p=0,016$), состояние в браке ($p=0,005$), наличие работы ($p=0,014$).

Материальный доход пациентов не оказывал статистически значимого влияния на приверженность табакокурению ($p=0,11$).

Фактором, статистически значимо оказывающим влияние на негативное отношение к табакокурению, был перенесенный ранее острый сосудистый эпизод – ТИА, инсульт, инфаркт миокарда ($p=0,011$).

Достоверной разницы, свидетельствующей о влиянии данного ФР на тяжесть течения развившегося инсульта, получено не было ($p=0,085$). У пациентов, приверженных табакокурению ($n=67$), показатель NIHSS в дебюте инсульта составлял $11,25 \pm 0,52$ балла; у некурящих пациентов ($n=62$) NIHSS в дебюте инсульта составлял $12,62 \pm 0,56$ балла.

В ходе проведенного анализа было отмечено, что функциональное состояние пациентов в дебюте инсульта было статистически значимо хуже в группе некурящих больных по сравнению с приверженными табакокурению. Среднее

значение по шкале Рэнкина у курящих пациентов с инсультом составляло $3,52 \pm 0,102$, среднее значение по шкале Рэнкина у некурящих больных с инсультом составляло $3,88 \pm 0,119$ ($p=0,036$). Полученные данные связаны, вероятно, со статистически значимо более молодым возрастом пациентов из подгруппы приверженных курению.

Статистически значимой разницы показателей функциональной активности по шкале Рэнкина до и после лечения в подгруппе пациентов, приверженных курению, и некурящих получено не было. Разница показателей по шкале Рэнкина до и после лечения в подгруппе пациентов, приверженных курению ($n=67$), составляла $0,51 \pm 0,094$ балла, разница показателей по шкале Рэнкина до и после лечения в подгруппе некурящих ($n=62$) составляла $0,23 \pm 0,113$ балла ($p=0,088$).

Достоверной разницы, свидетельствующей о влиянии данного ФР на исход развившегося инсульта, также получено не было ($p=0,233$). Среди приверженных курению умерших пациентов было 11 (16,41%) из 67, среди не курящих больных умерших было 18 (29,03%) из 62.

Заключение

Результаты проведенного исследования демонстрируют широкую распространенность табакокурения среди пациентов с инсультом, приверженность вредной привычке была нами выявлена более чем у 1/2 обследованных, что согласуется с данными ранее проведенных исследований, которые свидетельствовали о многократном повышении риска развития инсульта у лиц, приверженных табакокурению [1, 36].

Инсульт у пациентов, приверженных табакокурению, развивался статистически значимо в более раннем возрасте по сравнению с некурящими.

Полученные результаты отражают значительную проблему, связанную с данным ФР. Как показало наше исследование, табакокурению были привержены в основном мужчины, более молодого возраста по сравнению с некурящими, с более высоким уровнем образования, состоящие в браке, имеющие постоянную работу. При этом материальный доход пациентов не оказывал статистически значимого влияния на приверженность вредной привычке.

По результатам проведенного нами исследования нельзя сказать, что это были лица со значительными социальными проблемами, необразованные, имеющие материальное неблагополучие. Лишь опыт ранее перенесенного острого сосудистого эпизода статистически значимо определял негативное отношение к курению.

Все это свидетельствует о недостаточной медицинской грамотности населения в данном вопросе и необходимости профилактической работы с пациентами [38, 39]. Большинство людей, поддаваясь вредной привычке в подростковом возрасте, копируя поведение взрослых, в последующем становятся активными курильщиками на протяжении всей жизни. Даже понимая вред, наносимый курением, человек в силу зависимости (в первую очередь психологической) не оставляет курение. И только лишь весомая причина, например инсульт или инфаркт миокарда, заставляет по-новому взглянуть на проблему, появляется сильнейшая мотивация для его прекращения [40], в первую очередь из-за страха развития повторного эпизода, что было подтверждено в нашем исследовании. Некурящие больные с инсультом достоверно чаще имели в анамнезе острый сосудистый эпизод по сравнению с курильщиками.

По результатам анализа мы не получили подтверждения достоверного отчетливого влияния табакокурения на тяжесть течения развившегося ЦИ по шкале Национального института здоровья (NIHSS). При этом функциональное состояние некурящих пациентов с инсультом по шкале Рэнкина в дебюте было статистически значимо тяжелее,

чем приверженных курению. Такие парадоксальные данные исследователи отмечали и ранее [37]. Тяжесть состояния могла быть обусловлена большим возрастом и, соответственно, большим количеством соматических заболеваний, оказывающих влияние на состояние больных с инсультом.

По нашим данным, не было получено статистически значимого влияния статуса курения на восстановление пациентов с инсультом. Разница была недостоверна в обеих подгруппах. Показатели летальности в остром периоде в обеих подгруппах были также сопоставимы. Подобные результаты так называемого нейтрального влияния табакокурения на исход инсульта были получены и ранее, о чем представлены данные в литературных источниках [26–29].

Таким образом, проведенное исследование представляет еще одну попытку объективно оценить влияние социально значимого модифицируемого ФР на течение и исход ЦИ. Учитывая широкую распространенность табакокурения, противоречивые данные о влиянии на восстановление пациентов после перенесенного острого церебрального эпизода, необходимо проведение дальнейших исследований в данном направлении.

Литература/References

1. Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB et al. Cigarette smoking as a risk factor for stroke. The Framingham Study. JAMA 1988; 259 (7): 1025–9.
2. Shah RS, Cole JW. Smoking and stroke: the more you smoke the more you stroke. Expert Rev Cardiovasc Ther 2010; 8 (7): 917–32.
3. Котов С.В., Стаховская Л.В., Исакова Е.В. и др. Инсульт: руководство для врачей. Под ред. Л.В.Стаховской, С.В.Котова. М.: ММА, 2014. / Kotov S.V., Stakhovskaia L.V., Isakova E.V. i dr. Insult: rukovodstvo dlia vrachei. Pod red. L.V.Stakhovskoi, S.V.Kotova. M.: MIA, 2014. [in Russian]
4. <http://www.who.int/nmh/publications/nod-status-report-2014/en/>
5. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL et al. Heart disease and stroke statistics – 2013 update: a report from the American Heart Association. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee Circulation 2013; 127 (1): e6–e245.
6. US Department of Health and Human Services; CDC; National Center for Health Statistics. Vital and Health Statistics. Summary Health Statistics for U.S. Adults: National Health Interview Survey 2008; DHHS Pub No.2010–1570: p. 42. www.cdc.gov/nchs/data/series/sr_10/sr10_242.pdf
7. Hong KS, Bang OY, Kang DW et al. Stroke statistics in Korea: part I. Epidemiology and risk factors: a report from the Korean stroke society and clinical research center for stroke. J Stroke 2013; 15 (1): 2–20.
8. Bonita R, Duncan J, Truelsen T et al. Passive smoking as well as active smoking increases the risk of acute stroke. Tob Control 1999; 8; 156–60.
9. Iribarren C, Darbinian J, Klatsky AL, Friedman GD. Cohort study of exposure to environmental tobacco smoke and risk of first ischemic stroke and transient ischemic attack. Neuroepidemiology 2004; 23 (1–2): 38–44.
10. Wilson N, Thomson G. Still dying from second-hand smoke at work: a brief review of the evidence for smoke-free workplaces in New Zealand. N Z Med J 2002; 8: 115 (1165): U240.
11. Bhat VM, Cole JW, Sorkin JD et al. Dose-response relationship between cigarette smoking and risk of ischemic stroke in young women. Stroke 2008; 39: 2439–43.
12. Hata J, Doi Y, Ninomiya T et al. Combined effects of smoking and hypercholesterolemia on the risk of stroke and coronary heart disease in Japanese: the Hisayama study. Cerebrovasc Dis 2011; 31: 477–84.
13. Bester J, van Rooy MJ, Mbotwe S et al. Transient ischemic attack during smoking: The thrombotic state of erythrocytes and platelets illustrated visually. Ultrastruct Pathol 2016; 40 (1): 57–9. DOI: 10.3109/01913123.2015.1120840
14. Wang W, Shen G, Shahar E et al. Forced Expiratory Volume in the First Second and Aldosterone as Mediators of Smoking Effect on Stroke in African Americans: The Jackson Heart Study. J Am Heart Assoc 2016; 5 (1): pii: e002689. DOI: 10.1161/JAHA.115.002689
15. Hashimoto T, Kikuya M, Ohkubo T et al. Home blood pressure level, blood pressure variability, smoking, and stroke risk in Japanese men: the Ohasama study. Am J Hypertens 2012; 25: 883–91.
16. Lee PN, Fry JS. Systematic review of the evidence relating FEV1 decline to giving up smoking. BMC Med 2010; 8: 84.
17. Bowman TS, Gaziano JM, Buring JE, Sesso HD. A prospective study of cigarette smoking and risk of incident hypertension in women. J Am Coll Cardiol 2007; 50 (21): 2085–92.

18. Heeringa J, Kors JA, Hofman A et al. Cigarette smoking and risk of atrial fibrillation: the Rotterdam Study. *Am Heart J* 2008; 156 (6): 1163–9.
19. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994; 271 (11): 840–4.
20. Go AS, Hylek EM, Phillips KA et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001; 285 (18): 2370–5.
21. Satoh M, Kikuya M, Ohkubo T et al. Aldosterone-to-renin ratio as a predictor of stroke under conditions of high sodium intake: the Ohasama study. *Am J Hypertens* 2012; 25: 777–83.
22. Albertsen IE, Overvad TF, Lip GY, Larsen TB. Smoking, atrial fibrillation, and ischemic stroke: a confluence of epidemics. *Curr Opin Cardiol* 2015; 30 (5): 512–7. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000205
23. Gutierrez J, Koch S, Dong C et al. Racial and ethnic disparities in stroke subtypes: a multiethnic sample of patients with stroke. *Neurol Sci* 2014; 35 (4): 577–82. DOI: 10.1007/s10072-013-1561-z
24. Angoulvant D, Villejoubert O, Bejan-Angoulvant T et al. Effect of Active Smoking on Comparative Efficacy of Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation: The Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Chest* 2015; 148 (2): 491–8. DOI: 10.1378/chest.14-3006
25. Kumagai N, Okuhara Y, Iiyama T et al. Effects of smoking on outcomes after acute atherothrombotic stroke in Japanese men. *J Neurol Sci* 2013; 335 (1–2): 164–8.
26. Edjoc RK, Reid RD, Sharma M, Fang J. The prognostic effect of cigarette smoking on stroke severity, disability, length of stay in hospital, and mortality in a cohort with cerebrovascular disease. Registry of the Canadian Stroke Network. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013; 22 (8): e446–54.
27. Fekete K, Szatmári S, Szócs I et al. Prestroke alcohol consumption and smoking are not associated with stroke severity, disability at discharge, and case fatality. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014; 23 (1): e31–7.
28. Moulin S, Padjen-Bogosavljevic V, Marichal A et al. Influence of differences in case mix on the better outcome of smokers after intravenous thrombolysis for acute cerebral ischemia. *Eur Neurol* 2012; 67 (3): 178–83.
29. Weng WC, Huang WY, Chien YY et al. The impact of smoking on the severity of acute ischemic stroke. *J Neurol Sci* 2011; 308 (1–2): 94–7.
30. Ali SF, Smith EE, Bhatt DL et al. Paradoxical association of smoking with in-hospital mortality among patients admitted with acute ischemic stroke. *J Am Heart Assoc* 2013; 2 (3): e000171
31. Bang OY, Park HY, Lee PH et al. Improved outcome after atherosclerotic stroke in male smoker. *J Neurol Sci* 2007; 260 (1–2): 43–8.
32. Kufner A, Nolte CH, Galinovic I et al. Smoking-thrombolysis paradox: recanalization and reperfusion rates after intravenous tissue plasminogen activator in smokers with ischemic stroke. *Stroke* 2013; 44 (2): 407–13.
33. Ovbiagele B, Saver JL. The smoking-thrombolysis paradox and acute ischemic stroke. *Neurology* 2005; 65 (2): 293–5.
34. Tong X, Wang C, Liao X et al. Thrombolysis Implementation and Monitor of Acute Ischemic Stroke in China (TIMS-China) Investigators. Smoking-Thrombolysis Relationship Depends on Ischemic Stroke Subtype. *Stroke* 2016; 47 (7): 1811–6. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.013124
35. Lee JH, Lee JY, Ahn SH et al. Smoking is Not a Good Prognostic Factor following First-Ever Acute Ischemic Stroke. *J Stroke* 2015; 17 (2): 177–91. DOI: 10.5853/jos.2015.17.2.177
36. Козьяйкин В.В., Исакова Е.В., Елисеев Ю.В. Ведущие факторы риска инсульта и их контроль у пациентов малого городского поселения Московской области. Альманах клин. медицины. 2015; 39: 56–61. / Koziaikin V.V., Isakova E.V., Eliseev Yu.V. Vedushchie faktory riska insulta i ikh kontrol' u patientsov malogo gorodskogo poseleniia Moskovskoi oblasti. *Al'manakh klin. meditsiny*. 2015; 39: 56–61. [in Russian]
37. Ha E, Jo JY, Ahn AL et al. Predictors of Successful Smoking Cessation after Inpatient Intervention for Stroke Patients. *Korean J Fam Med* 2016; 37 (2): 85–90. DOI: 10.4082/kjfm.2016.37.2.85
38. Верещагина Е.В., Исакова Е.В., Котов С.В. Анализ медицинской грамотности и определение степени риска развития инсульта у пожилых пациентов. *Клин. геронтология*. 2011; 17 (9–10): 73. / Vereshchagina E.V., Isakova E.V., Kotov S.V. Analiz meditsinskoj gramotnosti i opredelenie stepeni riska razvitiia insulta u pozhilykh patientsov. *Klin. gerontologija*. 2011; 17 (9–10): 73. [in Russian]
39. Верещагина Е.В., Кель Н.В., Лобанов Д.А. и др. Стратификация риска инсульта у лиц группы риска. *Клин. геронтология*. 2012; 18 (5–6): 15–19. / Vereshchagina E.V., Kel' N.V., Lobanov D.A. i dr. Stratifikatsiia riska insulta u lits gruppy riska. *Klin. gerontologija*. 2012; 18 (5–6): 15–19. [in Russian]
40. Bienkowski P, Zatorski P, Glebicka A et al. Readiness Visual Analog Scale: A Simple Way to Predict Post-Stroke Smoking Behavior. *Int J Environ Res Public Health* 2015; 12 (8): 9536–41. DOI: 10.3390/ijerph120809536

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Козьяйкин Владимир Владимирович – аспирант каф. неврологии ФУВ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского». E-mail: gvkv@mail.ru

Котов Сергей Викторович – д-р мед. наук, проф., рук. отд-ния неврологии, зав. каф. неврологии ФУВ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского». E-mail: kotovsv@yandex.ru

Исакова Елена Валентиновна – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. неврологического отд-ния, проф. каф. неврологии ФУВ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского» E-mail: isakovael@mail.ru

Интервенционные технологии в профилактике инсульта в вертебрально-базиллярной системе

Ж.Н.Сермагамбетова✉, М.Ю.Максимова, С.И.Скрылев, П.А.Федин, А.Ю.Кошечев, В.Л.Щипакин, И.А.Синицын

ФГБНУ «Научный центр неврологии». 125367, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 80

✉jane-doctor@mail.ru

За сравнительно короткий период существования интервенционные технологии стали неотъемлемой составляющей ангионеврологии. Транслуминальная баллонная ангиопластика (ТБА) со стентированием позвоночных артерий (ПА) является современным эндоваскулярным (малоинвазивным) вмешательством, направленным на улучшение кровоснабжения головного мозга и профилактику инсульта в вертебрально-базиллярной системе (ВБС), с низким риском развития осложнений и длительным клиническим эффектом. В настоящее время доказана эффективность проведения ТБА со стентированием ПА в отношении профилактики инсульта в ВБС наряду с модификацией образа жизни и терапевтическими мероприятиями. С расширением применения рентгенэндоваскулярных методов в лечении стенозов ПА в клинической практике все большую значимость приобретает необходимость проведения комплексной клинической оценки эффективности и безопасности хирургического лечения, что явилось основанием для проведения настоящего исследования. Эффективность стентирования ПА определялась с помощью оценки качества жизни (КЖ) больных и нейрофизиологического мониторинга. Оценка КЖ является самостоятельным объективным многофакторным показателем после хирургического лечения. Работа посвящена изучению КЖ 50 пациентов после ТБА со стентированием ПА. В когорте пациентов, включенных в исследование, до стентирования ПА наблюдались низкие показатели КЖ. Через 6 мес после стентирования ПА показатели КЖ пациентов повышаются в физической и психологической сферах. Мониторинг акустических стволовых вызванных потенциалов (АСВП) – это метод оценки состояния нейрофизиологических процессов в стволе мозга. Проведено исследование АСВП у 50 пациентов (средний возраст 64±6 лет) с гемодинамически значимым атеростенозом экстракраниальной части ПА. При анализе параметров АСВП у пациентов с патологией ВБС, обусловленной гемодинамически значимым атеростенозом ПА, выявлено изменение АСВП в виде удлинения межпикового интервала I–V и латентного периода V пика, уменьшения амплитуды I пика. После ТБА со стентированием ПА наблюдалось укорочение латентного периода V пика (по сравнению с предоперационным периодом), что свидетельствует об улучшении проводящих функций ствола мозга. Для атеростеноза ПА характерны признаки дисфункции ствола мозга с преобладанием на понтомезенцефальном уровне. После ТБА со стентированием ПА отмечается улучшение проводящих функций ствола мозга, что отражает стабилизацию стволовых функций после увеличения регионарного кровотока в ВБС.

Ключевые слова: стентирование позвоночных артерий, качество жизни, нейрофизиологический мониторинг.

Для цитирования: Сермагамбетова Ж.Н., Максимова М.Ю., Скрылев С.И. и др. Интервенционные технологии в профилактике инсульта в вертебрально-базиллярной системе. Consilium Medicum. 2017; 19 (2): 96–103.

Original research

Interventional technology in the prevention of the stroke in the vertebrobasilar system

Zh.N.Sermagambetova✉, M.Yu.Maksimova, S.I.Skrylev, P.A.Fedin, A.Yu.Koshcheev, V.L.Shchipakin, I.A.Sinitsyn

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

✉jane-doctor@mail.ru

Abstract

In a relatively short period of existence, interventional technology has become an integral component of angioneurology. Transluminal balloon angioplasty with stenting of vertebral arteries (VA) is an effective endovascular technique for improving cerebral blood flow with a low complication rate and good long-term results. Quality of life assessment is an independent objective multiple-factor indicator of surgical treatment efficiency. The present article is devoted to study of life quality of 50 patients after transluminal balloon angioplasty with stenting of vertebral arteries. In a cohort of the patients included in research low indicators of life quality were observed before stenting of vertebral arteries. In 6 months after stenting of vertebral arteries indicators of life quality are raised in physical and psychological spheres. Monitoring of brainstem auditory evoked potentials (BAEP) is an additional method of an objective assessment of neurophysiological processes in brainstem. Patients with hemodynamically significant of extracranial VA stenosis had brainstem auditory evoked potentials abnormalities including elongation of interpeak intervals I-V and V peak latency, reducing I peak amplitude. After transluminal balloon angioplasty with stenting of VA revealed a shortening V peak the latency (compared to preoperative period), reflecting the improved of the brainstem conductive functions. Atherostenosis of vertebral arteries is characterized by signs of disfunction of brainstem, predominantly at pontomesencephal level. After transluminal balloon angioplasty with stenting of VA revealed the improved of the brainstem conductive functions.

Key words: stenting of vertebral arteries, quality of life, neurophysiological monitoring.

For citation: Sermagambetova Zh.N., Maksimova M.Yu., Skrylev S.I. et al. Interventional technology in the prevention of the stroke in the vertebrobasilar system. Consilium Medicum. 2017; 19 (2): 96–103.

Введение

Атеросклеротические стенозы являются наиболее частой формой патологии позвоночных артерий (ПА) и чаще локализуются в устье. Характерным признаком атеростеноза экстракраниальной части ПА является обычно длительный период преходящих нарушений кровообращения в вертебрально-базиллярной системе (ВБС). Клиническая симптоматика складывается из мозжечково-вестибулярных, зрительных, глазодвигательных, бульбарных, а также легких чувствительных и двигательных проводниковых нарушений. Преходящие стволовые симптомы от-

мечаются также в периоды восстановления и остаточных явлений после окклюзии одной из ПА, проявляясь в условиях, способствующих срыву компенсации нарушенного кровообращения.

На фоне преходящих стволовых нарушений происходит подострое или, несколько реже, медленно прогрессирующее, а иногда внезапное развитие стойких очаговых симптомов. Развитие очаговых симптомов происходит при этом в условиях недостаточности коллатерального кровоснабжения ствола, затылочных и височных долей мозга. Инсультообразное возникновение стойких очаговых нару-

шений наблюдается также в случаях распространения атеросклероза из экстра- в интракраниальную часть ПА или при возникновении атеросклероза базилярной артерии. Нарушения кровообращения в ВБС составляют 30% всех нарушений мозгового кровообращения (НМК) и 70% транзиторных ишемических атак [1].

Наряду с модификацией образа жизни, использованием антиагрегантов и статинов стратегическим направлением профилактики инсульта в ВБС является хирургическое лечение. Получены убедительные доказательства снижения риска развития инсульта после восстановления кровотока в стенозированной сегменте ПА.

Эндovasкулярное лечение в последние годы стало альтернативой открытым хирургическим вмешательствам, так как является малоинвазивным видом реконструктивной операции с низким интра- и послеоперационным риском развития осложнений и длительным клиническим эффектом [2]. Особое место занимает транслюминальная баллонная ангиопластика (ТБА) со стентированием ПА. Этот вид реконструктивной операции применяется наиболее часто, и практически всегда удается восстановить кровоток.

ТБА со стентированием ПА – это динамично развивающееся направление современной ангионеврологии, сочетающее широкие возможности лучевой диагностики и опыт применения малоинвазивного хирургического лечения. Импульсом к развитию этого направления послужила наряду с совершенствованием инструментальной базы специализированных лечебных учреждений востребованность в новых, малоинвазивных технологиях [3].

Ранее проведенный анализ результатов стентирования ПА выявил отсутствие развития в раннем и позднем послеоперационном периоде острых НМК (ОНМК), инфаркта миокарда, летальных случаев и регресс клинических проявлений вертебробазилярной недостаточности [4].

Перспективные рандомизированные исследования (CAVATAS, VAST, SSYLIVIA) доказали преимущество хирургического лечения над медикаментозным в профилактике инсульта при атеросклерозе ПА.

Традиционными методами оценки результатов ТБА со стентированием ПА являются состояние мозгового кровотока, клиническое состояние пациентов, развитие цереброваскулярных и кардиальных осложнений, летальность.

При стентировании устья ПА у большинства пациентов наблюдается непосредственный клинико-ангиографический эффект, заключающийся в устранении стеноза артерии, регрессе клинических проявлений недостаточности кровообращения в ВБС и снижении риска развития инсульта.

В последние годы появился еще один критерий оценки эффективности хирургического лечения – качество жизни (КЖ), который является интегральным показателем общего состояния здоровья, основанным на субъективном восприятии пациентом своего физического, социального и психического благополучия [5]. В связи с этим изучение показателей КЖ у пациентов после стентирования ПА является важным и актуальным.

Исследование акустических стволовых вызванных потенциалов (АСВП) нашло применение в клинической практике при диагностике доклинических стадий вертебробазилярной недостаточности. Наибольшее клиническое значение имеют такие параметры АСВП, как нестабильность ответа, удлинение латентного периода и межпиковых интервалов.

Цели исследования:

- Оценить КЖ пациентов после ТБА со стентированием ПА.
- Оценить нейрофизиологическую дисфункцию ствола мозга у пациентов с гемодинамически значимым атеросклерозом ПА с помощью АСВП в разные сроки ТБА стентированием ПА.

Материалы и методы

Исследование проводилось в отделении сосудистой и эндоваскулярной хирургии ФГБНУ «Научный центр неврологии». За период с 2014 по 2015 г. ТБА со стентированием ПА выполнена 50 пациентам с вертебробазилярной недостаточностью, обусловленной гемодинамически значимыми стенозами экстракраниальной части ПА. Из них было 40 мужчин (средний возраст 67 ± 8 лет) и 10 женщин (средний возраст 64 ± 6 лет). В исследование не включались пациенты с постоянной формой мерцательной аритмии, постоянной электрокардиостимуляцией, декомпенсированной соматической патологией.

Изучение клинической картины заболевания, определение показаний к хирургическому лечению осуществлялось на основании данных анамнеза, исследования соматического и неврологического статуса, данных дополнительных методов исследования, согласно Национальным рекомендациям по ведению пациентов с сосудистой артериальной патологией (Российский согласительный документ, 2012) и международным рекомендациям «Руководящие принципы по ведению пациентов с заболеваниями сонных и позвоночных артерий» (T.Brott и соавт., 2011).

Диагностика выраженности структурных изменений экстра- и интракраниальных артерий основывалась на данных дуплексного сканирования (Logiq 9 GE, США) и спиральной компьютерной ангиографии.

Для определения локализации и характера изменений головного мозга применялись магнитно-резонансная томография – МРТ (Magnetom Symphony 1,5 Тл, Siemens), включая режим диффузионно-взвешенных изображений, до операции, в течение 24 ч после операции и в отдаленном послеоперационном периоде (через 6 мес).

Диагноз недостаточности кровотока в артериях ВБС основывался на характерном симптомокомплексе, объединяющем несколько групп клинических симптомов. Это зрительные и глазодвигательные расстройства, нарушения статики и координации движений, вестибулярные нарушения. Инфаркт в ВБС ранее перенесли 16 пациентов. Все пациенты обследованы отоневрологом. Патология периферического участка слухового анализатора была исключена.

В отдаленном послеоперационном периоде были обследованы 50 пациентов. Средний срок наблюдения составил 6 мес. У 16 пациентов отмечено уменьшение выраженности клинических проявлений вертебробазилярной недостаточности. Лишь в 2 случаях произошло ухудшение состояния в виде нарастания выраженности кохлеовестибулярных нарушений. У 5 (10%) пациентов выявлено нарушение проходимости стента в результате гиперплазии неоинтимы, которое в 3 случаях имело бессимптомное течение.

Во всех случаях после стентирования отмечены восстановление кровотока в стенозированной ПА и регресс неврологических симптомов вертебробазилярной недостаточности.

В интра- и послеоперационном периодах случаев ОНМК, инфаркта миокарда или летального исхода не наблюдалось.

Для оценки КЖ пациентов применялась анкета-опросник SF-36 до и через 6 мес после стентирования ПА.

Анкета-опросник SF-36 состоит из 36 вопросов, сгруппированных в 8 шкал:

1. Физическое функционирование (PF). Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что физические возможности пациента значительно снижены.
2. Роль физическое функционирование (RP) – влияние физического состояния пациента на повседневную деятельность. Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о значительных ограничениях в профессиональной деятельности и ведении домашнего хозяйства.

Шкала	Пороги различий клинической значимости изменений, баллы		
	Минимальная значимость	Средняя значимость	Сильно выраженная значимость
PF	10–15	25–30	35
RP	12,5–25	31,25–37,5	43,75–50
BP	20–40	40	60
GH	15–20	30–35	45
VT	18,75–25	31,25–50	43,75–68,75
SF	25–37,5	37,5–62,5	50–75
RE	16,7–25	33,3	50
MN	15–20	25–30	45

3. Интенсивность боли (P). Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что боль значительно ограничивает активность пациента.
 4. Общее состояние здоровья (GH) – оценка больным состояния своего здоровья в настоящий момент.
 5. Жизненная активность (VT). Низкий балл по этой шкале свидетельствует об утомлении пациента, снижении активности.
 6. Социальное функционирование (SF) – социальная активность, эмоциональная и физическая способность пациента общаться с другими людьми. Низкие показатели свидетельствуют о значительном ограничении социальных контактов, снижении уровня общения в связи с ухудшением физического и эмоционального состояния пациента.
 7. Роль эмоционального функционирования (RE) – влияние эмоционального состояния пациента на повседневную деятельность. Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о значительных ограничениях в повседневной деятельности.
 8. Психическое здоровье (MN). Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о депрессивных, тревожных состояниях, психическом неблагополучии.
- Результаты выражаются в баллах от 0 до 100 по каждой из 8 шкал. Чем выше балл по SF-36, тем лучше показатель КЖ.
- Динамика показателей КЖ по опроснику SF-36 оценивалась в соответствии с рекомендациями Комитета экспертов по определению клинической значимости изменений состояния здоровья у пациентов с сердечно-сосудистой патологией (табл. 1).

ТБА выполнялась в рентгеноперационной (рис. 1). Под местной анестезией раствором новокаина проводится пункция правой общей бедренной артерии и устанавливается проводник. Далее производится катетеризация аорты. Внутриартериально вводится гепарин. Выполняются аортография и селективная ангиография ветвей дуги аорты (рис. 2, 3). В области атеросклероза ПА устанавливается система для имплантации стента и раскрывается стент. Далее производится замена системы доставки стента на дилатационный баллон и баллонная дилатация (8–10 ат, время дилатации – от 3 до 6 с).

Технический успех хирургического лечения включает доставку стента в область атеросклероза и его раскрытие. Остаточным послеоперационным стенозом ПА считается стеноз 20% и менее (метод NASCET). Были имплантированы 62 стента (12 пациентам проводилось стентирование обеих ПА). Использовались стенты с лекарственным покрытием (сиролимусом и такролимусом).

До операции и в послеоперационном периоде все пациенты получали двойную антиагрегационную терапию (ацетилсалициловая кислота в дозе 100 мг/сут в сочетании

Показатели КЖ	До операции, Me [25th; 75th] (n=50)	Через 6 мес после операции, Me [25th; 75th] (n=50)	p
PF	20 [10; 28]	24 [16; 28]	0,001
RP	6 [5; 8]	42 [27; 58]	0,001
P	7 [5; 8]	6 [4; 7]	
GH	18 [10; 22]	19 [12; 23]	
VT	15 [10; 21]	16 [12; 22]	
SF	7 [5; 9]	7 [5; 9]	
RE	5 [4; 6]	39 [25; 50]	0,001
MN	18 [10; 23]	20 [12; 27]	0,001

Рис. 1. Рентгеноперационная установка.



Рис. 2. Рентгенконтрастная ангиография до стентирования устья ПА.



с клопидогрелом 75 мг/сут), статины и гипотензивные препараты.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН. До проведения хирургического

Таблица 3. Влияние НМК в ВБС на показатели КЖ пациентов после стентирования ПА

Показатели КЖ	До операции			После операции		
	Пациенты без НМК (n=34)	Пациенты с НМК (n=16)	p	Пациенты без НМК (n=34)	Пациенты с НМК (n=16)	p
PF	28 [22; 29]	10 [10; 11]	0,001	28 [25; 29]	15 [12; 18]	0,001
RP	7 [6; 8]	4 [4; 5]	0,001	76 [56; 98]	7 [6; 7]	0,001
P	6 [4; 8]	7 [5; 9]		5 [3; 6]	7 [4; 8]	
GH	18 [10; 22]	17 [9; 22]		19 [13; 23]	20 [11; 22]	
VT	18 [10; 23]	12 [10; 18]	0,001	20 [11; 22]	20 [12; 22]	
SF	8 [7; 9]	2 [2; 4]	0,002	8 [7; 9]	5 [4; 6]	0,002
RE	5 [4; 6]	5 [3; 6]		70 [60; 76]	5 [5; 6]	0,001
MH	22 [12; 25]	13 [8; 22]	0,001	23 [15; 27]	17 [12; 24]	0,001

Рис. 3. Рентгенконтрастная ангиография после стентирования устья ПА.



лечения от всех больных было получено информированное согласие. Продолжительность наблюдения за пациентами оставила 6 мес.

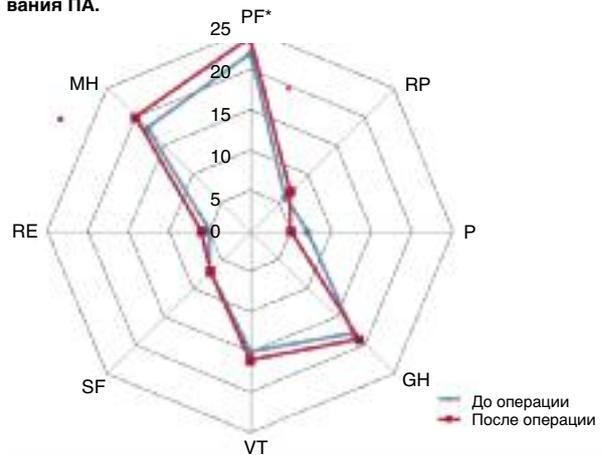
Статистический анализ проводился при помощи пакета SPSS 19.0. Различия между группами считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

В когорте пациентов, включенных в исследование, до стентирования ПА наблюдались низкие показатели КЖ (табл. 2), что обусловлено тяжестью атеросклероза, выраженностью эмоционально-личностных нарушений, значительными ограничениями физической активности.

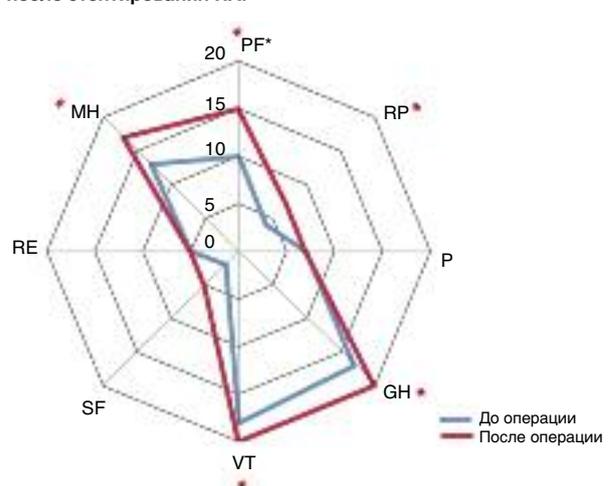
Показатели КЖ пациентов через 6 мес после стентирования ПА повышаются в психологической и физической сферах, что свидетельствует об эффективности этого метода хирургического лечения. Выявленные различия имеют среднюю клиническую значимость по шкалам ролевого эмоционального и физического функционирования (RE и RP) (рис. 4).

Рис. 4. Динамика показателей КЖ пациентов после стентирования ПА.



*показатели общего состояния здоровья (GH), жизненной активности (VT), психического здоровья (MH), физического функционирования (RP и PF)

Рис. 5. Динамика показателей КЖ пациентов с НМК в анамнезе после стентирования ПА.



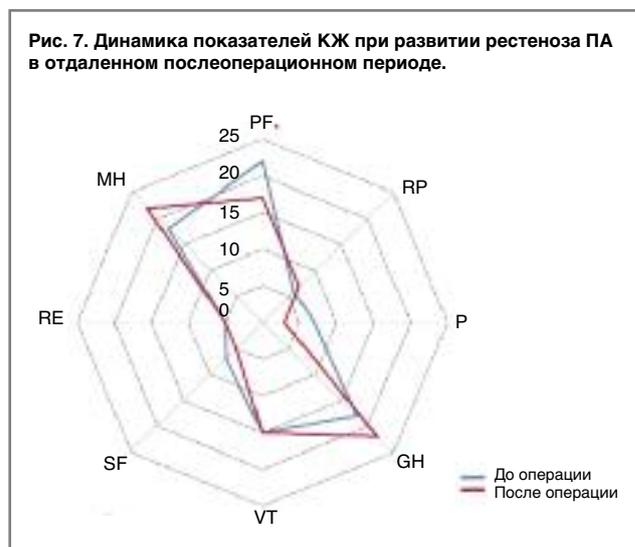
ОНМК в ВБС ранее перенесли 16 (32%) пациентов. Пациенты, перенесшие НМК в ВБС, имели более низкие показатели КЖ по сравнению с группой пациентов без НМК в анамнезе (табл. 3).

После стентирования ПА в группе пациентов без НМК установлены клинически значимые положительные изменения показателей КЖ (RE и RP), что связано с улучшением мозгового кровообращения (см. табл. 3).

Показатели КЖ	До операции		После операции		p
	n=50	без АПЦИО (n=41)	с АПЦИО (n=9)		
PF	22 [10; 28]	24 [18; 2]	18 [124; 28]	<<0,001	
RP	6 [5; 8]	7 [7; 8]	7 [7; 8]	<<0,001	
P	7 [5; 8]	5 [3; 7]	7 [5; 8]	<<0,001	
GH	18 [10; 22]	18 [12; 23]	19 [14; 22]	<<0,001	
VT	15 [10; 21]	17 [12; 22]	16 [10; 22]	<<0,001	
SF	7 [5; 9]	8 [6; 9]	5 [4; 7]	0,002	
RE	5 [4; 6]	6 [5; 6]	6 [5; 6]	<<0,001	
MH	18 [10; 23]	21 [13; 27]	18 [10; 26]	<<0,001	

Примечание. АПЦИО – асимптомные постпроцедуральные церебральные ишемические очаги.

Показатели КЖ	До операции (n=50)	После операции Отдаленный послеоперационный период		p
		без рестеноза (n=45)	с рестенозом (n=5)	
PF	22 [10; 28]	25 [17; 28]	17 [14; 24]	<<0,001
RP	6 [5; 8]	8 [7; 8]	7 [7; 7]	<<0,001
P	7 [5; 8]	5 [4; 7]	3 [2; 7]	<<0,001
GH	18 [10; 22]	18 [12; 23]	22 [13; 23]	<<0,001
VT	15 [10; 21]	18 [12; 22]	15 [19; 20]	<<0,001
SF	7 [5; 9]	7 [5; 9]	5 [4; 7]	0,002
RE	5 [4; 6]	6 [5; 6]	5 [5; 6]	<<0,001
MH	18 [10; 23]	20 [12; 27]	22 [10; 25]	<<0,001



У больных с НМК (рис. 5) после стентирования ПА отмечается увеличение показателей общего состояния здоровья (GH), жизненной активности (VT), психического здоровья (MH), физического функционирования (RP и RE). Однако в этой группе больных выявленные различия не имеют клинической значимости.

В последнее время помимо клинической оценки безопасности и эффективности хирургического вмешательства внимание исследователей привлекает развитие субклинических (бессимптомных) нарушений. Реконструктивные операции на внутренних сонных артериях и ПА связаны с риском развития бессимптомных инфарктов мозга. Клиническое значение этих инфарктов, в частности влияние их на КЖ, окончательно не определено. В проведенном исследовании у 9 (18%) пациентов в раннем послеоперационном периоде при диффузионно-взвешенной МРТ были выявля-

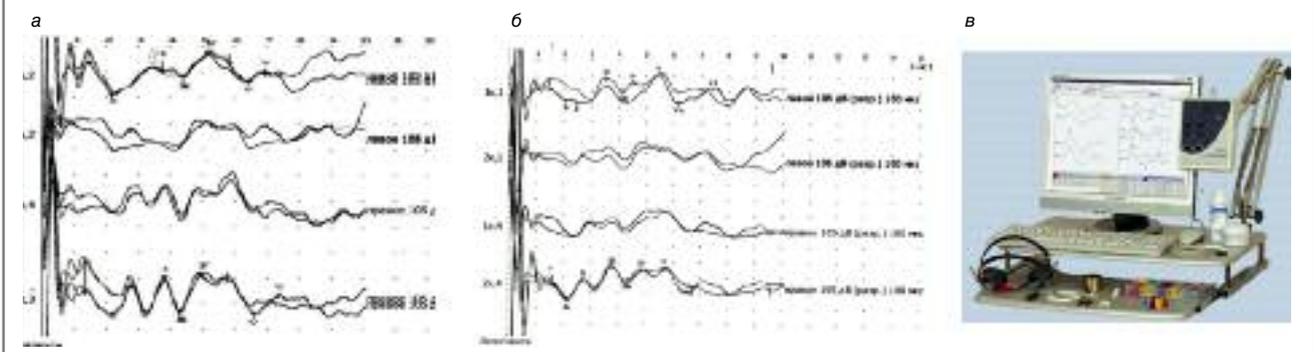
ны инфаркты головного мозга, не сопровождающиеся неврологической симптоматикой. Инфаркты характеризовались малой величиной (от 1 до 18 мм) и локализовались в полушариях мозжечка. Единичные инфаркты были выявлены у 4 пациентов, множественные – у 5. Множественные инфаркты локализовались в полушариях мозжечка, в белом веществе полушарий большого мозга, подкорковых ядрах.

Отрицательная динамика показателей физического функционирования (PF) при развитии бессимптомных инфарктов мозга в раннем послеоперационном периоде не является клинически значимой. Возникновение бессимптомных инфарктов не влияет на динамику показателей КЖ больных после хирургического лечения (рис. 6).

Несмотря на непосредственные результаты стентирования (уровень технического успеха в восстановлении кро-

Таблица 6. Амплитуда и латентный период основных пиков АСВП				
Показатель	Норма	До операции (n=50)	Ранний послеоперационный период (n=50)	Отдаленный послеоперационный период (n=50)
<i>Ипсилатеральная сторона</i>				
Амплитуда I пика, мкВ	0,28	0,18* (0,005)	0,15* (0,005)	0,16* (0,005)
Латентность I пика, мс	1,7	1,64	1,65	1,62
Амплитуда III пика, мкВ	0,23	0,21	0,20	0,21
Латентность III пика, мс	3,9	3,79* (0,005)	3,76* (0,000)	3,74* (0,000)
Амплитуда V пика, мкВ	0,43	0,38	0,33	0,36
Латентность V пика, мс	5,7	5,8* (0,005)	5,5* (0,005); [0,002]	5,5* (0,005); [0,002]
<i>Контралатеральная сторона</i>				
Амплитуда I пика, мкВ	0,28	0,20	0,20	0,20
Латентность I пика, мс	1,7	1,58* (0,003)	1,58* (0,003)	1,55* (0,003)
Амплитуда III пика, мкВ	0,23	0,22	0,22	0,21
Латентность III пика, мс	3,9	3,78	3,68	3,64
Амплитуда V пика, мкВ	0,43	0,43	0,39	0,43
Латентность V пика, мс	5,7	5,75	5,63	5,7

Рис. 8. АСВП: а – до стентирования ПА, б – после стентирования ПА, в – аппарат для регистрации АСВП.



вотка составляет 94–100%), частота развития рестеноза (повторный стеноз 50% и более) в послеоперационном периоде остается высокой. У 5 (10%) пациентов в отдаленном послеоперационном периоде обнаружен повторный атеростеноз ПА.

По данным разных авторов, частота развития рестеноза в течение 1-го года после эндоваскулярных вмешательств значительно варьирует и составляет от 1 до 48% [6].

В проведенном исследовании частота рестеноза ПА составила 10% (табл. 5). Развитие рестеноза сопровождалось снижением показателя физического функционирования (PF), динамика которого не оказывает существенного влияния на КЖ в отдаленном послеоперационном периоде (рис. 7).

Оценка состояния стволовых функций проводилась с помощью АСВП перед операцией, в раннем и отдаленном послеоперационном периодах. Исследование выполнялось в лаборатории клинической нейрофизиологии ФГБНУ НЦН на аппаратах Viking IV (Nicolet, США) и Нейро-МВП («Нейрософт», Россия) (рис. 8). Регистрация АСВП производилась в соответствии со стандартными требованиями и рекомендациями В.В.Гнездицкого [6].

АСВП – метод регистрации биоэлектрической активности слуховой проводящей системы мозга в ответ на звуковые стимулы. Коротколатентные АСВП представляют собой несколько последовательных колебаний, которые называют компонентами или пиками.

Регистрация АСВП производилась при последовательной стимуляции короткими звуковыми щелчками каждого уха отдельно. Длительность стимуляции составляла 0,1 мс, интенсивность – 70 дБ над порогом слышимости, частота

10 Гц, число усреднений – 4000. Активные электроды располагались на сосцевидных отростках, референтный электрод – на вертексе (Cz), электрод заземления – в области лба (Fpz).

У здорового человека при достаточной интенсивности звукового стимула в первые 10 мс определяются 7 компонентов, которые обозначают римскими цифрами. Серия потенциалов наблюдается при последовательной стимуляции медулло-понтинного и понтomezэнцефалического участков слухового пути.

Большинство исследователей придерживаются следующего мнения о происхождении отдельных компонентов АСВП: I пик – ответ дистальной части слухового нерва; II пик генерируется проксимальной (интракраниальной) частью слухового нерва и улитковыми ядрами; III пик – комплексом верхней оливы; IV и V пики – ответы акустических структур, в частности латеральной петли, на уровне верхних отделов моста мозга и среднего мозга; VI и VII генерируются нижними холмиками и медульным коленастым телом.

Латентные периоды (время появления после подачи стимула) I, III, V пиков, амплитуда I, III, V пиков, межпиковые интервалы (для оценки времени проведения на медулло-понтинном и понтomezэнцефальном участке) I–III, III–V, I–V анализировались на ипсилатеральной (на стороне атеростеноза ПА) и на контралатеральной стороне. Значимыми в динамике считали изменения амплитуды пиков на 20%, латентного периода АСВП на 0,1 мс и более.

У больных с атеростенозом ПА в предоперационном периоде на ипсилатеральной стороне наблюдались изменения АСВП в виде уменьшения амплитуды I пика, удлине-

Таблица 7. Межпиковые интервалы АСВП				
Показатель	Норма	До операции (n=50)	Ранний послеоперационный период (n=50)	Отдаленный послеоперационный период (n=50)
<i>Ипсилатеральная сторона</i>				
Межпиковый интервал I–III, мс	2,3	2,15* (0,002)	2,11* (0,002)	2,2* (0,005)
Межпиковый интервал III–V, мс	1,9	2,05	1,93	2,02
Межпиковый интервал I–V, мс	4,0	4,2* (0,002)	4,9* (0,000); [0,000]	4,2* (0,002)
<i>Контралатеральная сторона</i>				
Межпиковый интервал I–III, мс	2,3	2,14* (0,002)	2,21	2,21
Межпиковый интервал III–V, мс	1,9	2,02	1,9	1,98
Межпиковый интервал I–V, мс	4,0	4,16	4,12	4,19

Рис. 9. Динамика амплитуды основных пиков АСВП: а – контралатеральная сторона; б – ипсилатеральная сторона.

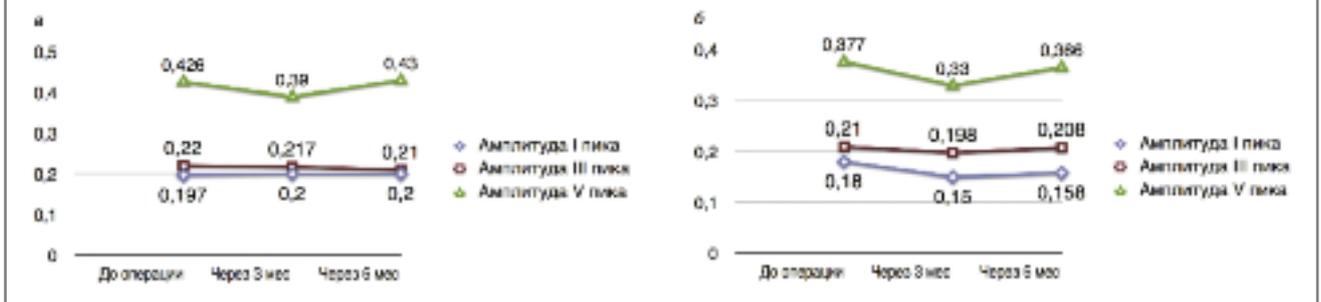


Рис. 10. Динамика латентности основных пиков АСВП: а – ипсилатеральная сторона, б – контралатеральная сторона.

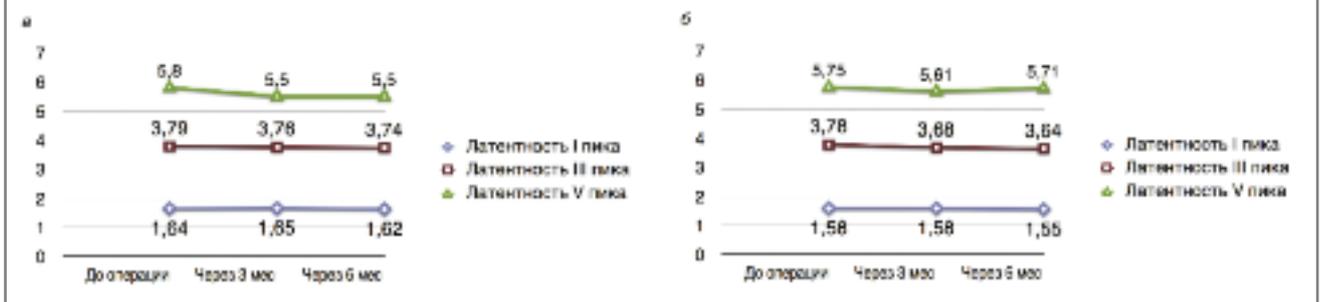
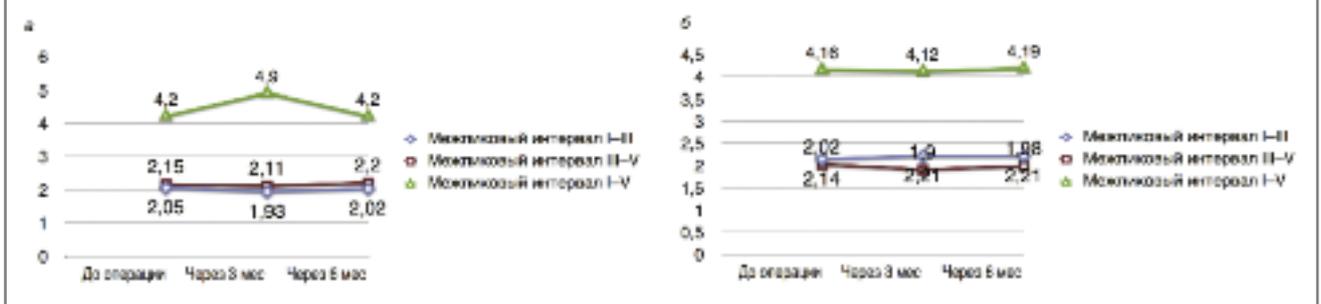


Рис. 11. Динамика межпиковых интервалов АСВП: а – ипсилатеральная сторона, б – контралатеральная сторона.



ния латентного периода V пика и укорочения латентного периода III пика.

Уменьшение амплитуды I пика может быть обусловлено нарушением функции дистальной части слухового нерва (рис. 9). Удлинение латентного периода V пика, возможно, связано с нарушением проведения импульса в области среднего мозга (рис. 10). Гиперактивность стволовых структур проявлялась в укорочении латентного периода III пика.

Выявленные патологические изменения параметров АСВП рассматриваются как признаки дисфункции слуховой проводящей системы и являются отражением функциональной дезинтеграции ствола мозга у больных с пато-

логией ВБС, обусловленной гемодинамически значимым стенозом экстракраниальной части ПА. Наиболее выраженные нарушения отмечались у пациентов, имеющих длительный анамнез вертебробазилярной недостаточности и повторных ОНМК в ВБС.

После операции ТБА со стентированием ПА выявлено укорочение латентного периода V пика (по сравнению с предоперационным периодом), что свидетельствует об улучшении проводящих функций ствола мозга (см. табл. 1, рис. 4).

Второй тип изменений АСВП в виде слияния II и III или III и IV пиков, раздвоения пиков, расширения межпиковых интервалов встречался в пред- и послеоперационном

периодах и расценивался как признак дисфункции ствола мозга.

У большинства больных выявлены удлинение межпикового интервала I–V и укорочение межпикового интервала I–III на ипсилатеральной стороне, что свидетельствует о нарушении функции слуховых структур на понтомезенцефальном участке (рис. 11). У 28 (56%) пациентов наблюдалось двустороннее нарушение функции слуховых проводящих путей.

Наиболее выраженное удлинение межпикового интервала I–V отмечено в раннем послеоперационном периоде. Увеличение межпиковых интервалов без уменьшения амплитуды пиков – часто обратимое явление в послеоперационном периоде, которое наблюдается при дисфункции ствола мозга [6]. В отдаленном послеоперационном периоде показатели межпикового интервала I–V не отличались от предоперационных показателей.

Заключение

Оценка КЖ является самостоятельным объективным многофакторным показателем после ТБА со стентированием ПА. В когорте пациентов, включенных в исследование, до стентирования ПА наблюдались низкие показатели КЖ. КЖ пациентов в отдаленном послеоперационном периоде увеличивается преимущественно за счет физического и психического компонентов. НМК в анамнезе, развитие бессимптомных инфарктов мозга и рестеноза ПА не оказывают отрицательного влияния на динамику КЖ в отдаленном послеоперационном периоде.

При анализе параметров АСВП у пациентов с патологией ВБС, обусловленной гемодинамически значимым атеростенозом ПА, выявлено нарушение проводящих функций ствола мозга и слухового анализатора. Патологические изменения АСВП в виде удлинения межпикового интервала I–V и латентного периода V пика на стороне атеростеноза ПА отражают функциональную дезинтеграцию ствола мозга вследствие структурных изменений и разобщения функциональных связей.

Учитывая, что изменения АСВП у большинства пациентов с гемодинамически значимым атеростенозом ПА предшествуют прогрессированию клинической картины вертебробазилярной недостаточности и развитию очаговых изменений мозга при МРТ, может способствовать возможности прогнозировать эффективность эндоваскулярного лечения на основании результатов нейрофизиологического исследования.

После ТБА со стентированием ПА наблюдалось стойкое укорочение латентного периода V пика (по сравнению с

предоперационным периодом), что свидетельствует об улучшении проводящих функций ствола мозга.

Литература/References

1. Суслина З.А., Гулевская Т.С., Максимова М.Ю., Моргунов В.А. Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, лечение, профилактика. М.: МЕДпресс-информ, 2016. / Suslina Z.A., Gulevskaia T.S., Maksimova M.Iu., Morgunov V.A. Narusheniia mozgovogo krovoobrashcheniia: diagnostika, lechenie, profilaktika. M.: MEDpress-inform, 2016. [in Russian]
2. Brott TG, Halperin JL, Abbara S et al. Guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease. J Am Coll Cardiol 2011; 57 (8): 516–94.
3. Алекаян Б.Г., Анри М., Спиридонов А.А., Тер-Акопян А.В. Эндоваскулярная хирургия при патологии брахиоцефальных артерий. М.: Издательство НЦССХ им. А.Н.Бакулева, 2001. / Alekian B.G., Anri M., Spiridonov A.A., Ter-Akopian A.V. Endovaskuliarnaia khirurgiia pri patologii brakhiosefal'nykh arterii. M.: Izdatel'stvo NTSSSKh im. A.N.Bakuleva, 2001. [in Russian]
4. Plotin M, Spelle L, Martin JB et al. Percutaneous transluminal angioplasty and stenting of the proximal vertebral artery for symptomatic stenosis. AJNR 2000; 4: 727–31.
5. Новик А.А., Ионova Т.И., Кайнд П. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. СПб.: Нева; М.: Олма-Пресс, 2002. / Novik A.A., Ionova T.I., Kaind P. Rukovodstvo po issledovaniuu kachestva zhizni v meditsine. SPb.: Neva; M.: Olma-Press, 2002. [in Russian]
6. GuDrit JM, Amantini A, Amodio P et al; CAVATAS Investigators. Endovascular treatment with angioplasty or stenting versus endarterectomy in patients with carotid artery stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): long-term follow-up of a randomised trial. Lancet Neurol 2009; 8 (10): 898–907.
7. Гнездицкий В.В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике. М.: МЕДпресс-информ, 2003. / Gnezditskii V.V. Vyzvannye potentsialy mozga v klinicheskoi praktike. M.: MEDpress-inform, 2003. [in Russian]
8. Compter A, van der Worp HB, Schonewille WJ et al. VAST: Vertebral Artery Stenting Trial. Protocol for a randomised safety and feasibility trial. Trials 2008; 9: 65. DOI: 10.1186/1745-6215-9-65.
9. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the carotid and vertebral artery transluminal angioplasty study (CAVATAS): a randomized trial. Lancet 2001; 357 (9270): 1729–37.
10. Jenkins JS, Patel SN, White CJ et al. Endovascular stenting for vertebral artery stenosis. J Am Coll Cardiol 2010; 55 (6): 538–42.
11. Lutsep HL, Barnwell SL, Maward M et al. Stenting of symptomatic atherosclerotic lesions in the vertebral or intracranial arteries (S SYLVIA): Study results. Stroke 2003; 34: 253.
12. Mc Cabe D, Pereira A, Clifton A et al. Restenosis after carotid angioplasty, stenting or endarterectomy in the carotid and vertebral artery transluminal angioplasty study (CAVATAS). Stroke 2005; 36 (2): 281–6.
13. Pocquet J, Jousset Y, Papon X et al. Surgery of the proximal vertebral artery. Indications and results. J Mal Vasc 2001; 26 (4): 237–42.
14. SSVLVIA Study Investigators. Stenting of symptomatic atherosclerotic lesions in the vertebral or intracranial arteries (SSVLVIA): Study results. Stroke 2004; 35 (6): 1388–92.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сермагамбетова Жанна Нургазыевна – аспирант отделения сосудистой и эндоваскулярной хирургии ФГБНУ НЦН. E-mail: jane-doctor@mail.ru

Максимова Марина Юрьевна – рук. 2-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН

Скрылев Сергей Иванович – рук. отделения сосудистой и эндоваскулярной хирургии ФГБНУ НЦН

Федин Павел Анатольевич – рук. отделения клинической нейрофизиологии ФГБНУ НЦН

Кощеев Александр Юрьевич – врач сердечно-сосудистой хирургии отделения сосудистой и эндоваскулярной хирургии ФГБНУ НЦН

Щипакин Владимир Львович – ст. науч. сотр. отделения сосудистой и эндоваскулярной хирургии ФГБНУ НЦН

Синицын Иван Андреевич – врач-ангиохирург отделения сосудистой и эндоваскулярной хирургии ФГБНУ НЦН

Хронические сосудистые заболевания головного мозга: алгоритм диагностики и лечения

Н.В.Шахпаронова[✉], А.С.Кадыков

ФГБНУ «Научный центр неврологии». 125367, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 80

[✉]nvshakhp@yandex.ru

Хронические сосудистые заболевания головного мозга (ХСЗГМ) наряду с инсультом занимают ведущее место среди причин инвалидизации населения. Правильная и своевременная диагностика ХСЗГМ с учетом их клинической формы, этиологии, патогенеза, факторов риска позволяет назначить адекватную терапию, способную улучшить качество жизни и замедлить прогрессирование заболевания.

Ключевые слова: хронические сосудистые заболевания головного мозга, дисциркуляторная энцефалопатия, гипертоническая болезнь, вертебрально-базиллярная недостаточность, антифосфолипидный синдром, когнитивные нарушения.

Для цитирования: Шахпаронова Н.В., Кадыков А.С. Хронические сосудистые заболевания головного мозга: алгоритм диагностики и лечения. Consilium Medicum. 2017; 19 (2):104–109.

Review

Chronic vascular diseases of the brain: an algorithm for diagnosis and treatment

N.V.Shakhparonova[✉], A.S.Kadykov

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

[✉]nvshakhp@yandex.ru

Abstract

Chronic cerebrovascular diseases of the brain (CCVDB) along with stroke occupy a leading place among the causes of disability of the population. Correct and timely diagnosis of CCVDB taking into account their clinical form, etiology, pathogenesis, risk factors, allows us to prescribe adequate therapy that can improve the quality of life and slow the progression of the disease.

Key words: chronic vascular diseases of the brain, dyscirculatory encephalopathy, hypertension, vertebral-basilar insufficiency, antiphospholipid syndrome, cognitive impairment.

For citation: Shakhparonova N.V., Kadykov A.S. Chronic vascular diseases of the brain: an algorithm for diagnosis and treatment. Consilium Medicum. 2017; 19 (2): 104–109.

Хронические сосудистые заболевания головного мозга (ХСЗГМ) составляют значительную часть цереброваскулярной патологии и представляют собой одну из наиболее актуальных проблем современной неврологии. Поражая значительное число пожилых людей и значительный процент пациентов старшего работоспособного возраста, эта группа патологий представляет серьезную угрозу не только нормальной жизнедеятельности, но и самой жизни больного. Такие состояния всегда требуют пристального внимания специалистов и применения всего спектра специализированных и общеклинических медицинских компетенций для назначения эффективного и своевременного лечения.

Если дифференцировать острые нарушения мозгового кровообращения (инсульты и преходящие нарушения мозгового кровообращения) на современном этапе достаточно легко, то диагностика ХСЗГМ представляет большие трудности в связи со сложностью клинической картины, «размытостью» симптоматики, значительным числом коморбидных больных преимущественно пожилого возраста, множеством других причин. Вот почему постановка правильного диагноза часто происходит уже на поздних этапах заболевания.

Вместе с тем ХСЗГМ носят прогрессирующий характер – это фон, на котором происходит большинство инсультов. По мере прогрессирования ХСЗГМ приводят к выраженной когнитивной дисфункции.

Прежде чем рассматривать все аспекты ХСЗГМ, необходимо внести некоторую терминологическую ясность. ХСЗГМ в отечественной литературе известны больше под термином дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ). В соответствии с общепринятой классификацией ДЭ относится к рубрике «Хронические нарушения мозгового кровообращения». Однако на практике разграничения острых и хронических нарушений в патогенезе прогрессирующего со-

судистого поражения мозга не всегда возможно, а с точки зрения терапии – нецелесообразно. В связи с этим в настоящее время под ДЭ принято понимать синдром хронического прогрессирующего поражения головного мозга сосудистой этиологии, в основе которого могут лежать как повторные острые нарушения мозгового кровообращения (с клиникой инсульта или по типу «немого» инфаркта), так и хроническая недостаточность кровоснабжения головного мозга или их сочетание. Для обозначения данного клинического состояния предлагаются и некоторые другие термины, например: хроническая ишемия мозга, цереброваскулярная болезнь, ишемическая болезнь мозга и т.д. Однако, по мнению Н.Н.Яхно (2001 г.), термин «дисциркуляторная энцефалопатия» – наиболее удачен, так как он отражает локализацию поражения (энцефалопатия), его природу (сосудистая недостаточность) и в то же время жестко не связан с конкретным патогенетическим механизмом – только с острой или хронической церебральной ишемией [1, 2].

В международных классификациях болезней 9 и 10-го пересмотров (МКБ-9 и МКБ-10) этот термин не упоминается, а среди близких по клинической картине состояний представлены: церебральный атеросклероз, прогрессирующая сосудистая лейкоэнцефалопатия, гипертоническая энцефалопатия, другие неуточненные поражения сосудов мозга, в том числе ишемия мозга (хроническая) и цереброваскулярная болезнь неуточненная [3].

ДЭ – гетерогенна, что находит свое отражение в этиологии, клинических, нейровизуализационных и морфологических особенностях ее отдельных форм [2, 3].

Можно выделить следующие основные варианты ДЭ:

1. Гипертоническая ДЭ:

1.1. Субкортикальная артериосклеротическая энцефалопатия (САЭ);

- 1.2. Мультиинфарктная гипертоническая энцефалопатия (МИГЭ).
2. Атеросклеротическая ДЭ.
3. Хроническая сосудистая вертебрально-базилярная недостаточность (ВБН).
4. Смешанные формы.
5. ДЭ, вызванная другими причинами.

Субкортикальная артериосклеротическая энцефалопатия

САЭ (синонимы: болезнь Бинсвангера, хроническая прогрессирующая субкортикальная энцефалопатия, подострая артериосклеротическая энцефалопатия Бинсвангера) – прогрессирующее сосудистое заболевание мозга, приводящее на конечном этапе к деменции, нарушению функции ходьбы и тазовым расстройствам и связанное с прогрессирующим поражением мелких артерий белого вещества [2, 3].

Основными этиологическими факторами развития САЭ являются [4]:

- артериальная гипертония (в 95–98% случаев);
- амилоидная ангиопатия;
- CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy – церебральная аутосомно-доминантная ангиопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией).

Факторами риска развития и прогрессирования, приводящего к деменции САЭ гипертонического генеза (а это подавляющее большинство случаев САЭ), являются:

- особенности нарушения суточного ритма артериального давления (АД);
- высокий гематокрит (более 45%);
- повышение уровня фибриногена, агрегации тромбоцитов и эритроцитов и вязкости крови.

К особенностям нарушения суточного ритма АД, характерным для САЭ, относятся: недостаточное ночное снижение АД или ночное повышение АД, а в далеко зашедших случаях САЭ – резкое снижение ночного АД.

При САЭ, развившейся на фоне амилоидной ангиопатии, наряду с лейкоареозом и множественными мелкими инфарктами наблюдаются небольшие кровоизлияния. Мелкие инфаркты и кровоизлияния локализуются не только в белом веществе и подкорковых узлах, как при САЭ гипертонического генеза, но и в коре.

Для нейровизуализационной картины САЭ характерны [5–7]:

- лейкоареоз – снижение плотности белого вещества, чаще вокруг передних рогов боковых желудочков («шапочки», «уши Микки-Мауса»);
- небольшие постинсультные кисты (последствия лакунарных инфарктов, реже мелких кровоизлияний, часто клинически «немых») в области белого вещества полушарий, подкорковых узлов, зрительного бугра, основания варолиева моста, мозжечка (для амилоидной ангиопатии более характерна локализация кист в коре и прилежащем к коре белом веществе).
- уменьшение периваскулярного белого вещества и расширение желудочковой системы (гидроцефалия).

Характерная клиническая картина САЭ:

- первые признаки заболевания в виде снижения памяти (первоначально – забывчивость) относятся к периоду между 55–75 годами жизни;
- в 95–98% случаев заболевание возникает на фоне артериальной гипертонии;
- ступенеобразно или постепенно прогрессируют когнитивные нарушения, достигающие на конечном этапе степени деменции;
- прогрессирующее нарастание нарушений ходьбы (лобная диспраксия ходьбы), на конечном этапе – невозможность самостоятельного передвижения;

- прогрессирование тазовых нарушений: от периодического недержания мочи до полного отсутствия контроля за мочеиспусканием, а затем и дефекацией;
- на фоне прогрессирования когнитивных нарушений у большинства больных САЭ развиваются очаговые неврологические симптомы: парезы конечностей (обычно легкие или умеренные, в большинстве случаев полностью регрессирующие); экстрапирамидные нарушения (чаще паркинсоноподобный синдром); псевдобульбарный синдром.
- по мере прогрессирования заболевания прогрессируют эмоционально-волевые нарушения: на ранних этапах астенический, астено-депрессивный и неврозоподобный синдромы, в дальнейшем развивается апатия, абулия, потеря интереса к окружающему, нарастает эмоциональное оскудение;
- на ранних этапах заболевания больные часто жалуются на головные боли, головокружение (несистемного характера), нарушение сна.

Мультиинфарктная гипертоническая энцефалопатия

МИГЭ отличается от предыдущей формы гипертонической энцефалопатии САЭ тем, что в морфологической картине заболевания преобладает мультиинфарктное состояние – развитие множества мелких глубинных лакунарных инфарктов в белом веществе полушарий мозга, подкорковых узлах, зрительном бугре, основании моста мозга, мозжечке, реже в других областях мозга [2, 5].

В большинстве случаев гипертонические лакунарные инфаркты протекают бессимптомно. При МРТ-исследовании обнаруживается в 10 раз больше «немых» лакунарных инфарктов, чем инфарктов с клиническими проявлениями [8]. У больных с множественными клинически «немыми» инфарктами риск развития деменции в течение последующих 4 лет в 2 раза выше, чем при их отсутствии. Проспективные исследования показали, что обнаружение нескольких «немых» инфарктов при МРТ-исследовании можно считать фактором риска развития в дальнейшем когнитивных нарушений и повторных инсультов [8].

Клиническая картина МИГЭ представлена когнитивными нарушениями, которые в отличие от САЭ относительно редко достигают степени деменции, псевдобульбарными, подкорковыми, мозжечковыми симптомами и так называемыми «лакунарными» синдромами.

Атеросклеротическая энцефалопатия

Атеросклеротическая энцефалопатия – АЭ (синонимы: атеросклеротическая ангиоэнцефалопатия, хроническая сосудистая мозговая недостаточность) характеризуется, по определению Н.В.Верещагина и соавт. (1997 г.), комплексом диффузных и очаговых изменений головного мозга ишемического характера, обусловленных атеросклерозом сосудов (прежде всего атеросклеротическими стенозами и окклюзиями магистральных артерий головы). Наряду с «чистой» АЭ часто встречаются смешанные формы, когда ДЭ развивается на фоне распространенного атеросклероза и артериальной гипертонии.

Морфологическую основу АЭ составляют:

- гранулярная атрофия коры (ганглиозноклеточные выпадения и мелкие поверхностные инфаркты);
- множественные атеросклеротические малые глубинные (лакунарные) инфаркты различного генеза.

При АЭ с преобладанием хронической сосудистой недостаточности в корковых областях, кровоснабжаемых внутренней сонной артерией, основу клинической симптоматики составляют:

- прогрессирующие нарушения когнитивных функций (снижение памяти, внимания, интеллекта), относительно редко достигающие степени деменции;

- эмоционально-волевые нарушения: от раздражительности, колебания настроения, утомляемости на ранних этапах до апатии и аспонтанности в развернутой стадии заболевания;
- умеренные и легкие «очаговые» расстройства высших корковых функций (элементы амнестической и динамической афазии, элементы аграфии, акалькулии, алексии).

Вертебрально-базилярная недостаточность

Термин ВБН (синонимы: недостаточность кровообращения в вертебрально-базилярной системе; дисциркуляция в вертебрально-базилярной системе) широко внедрен в практику неврологии.

По определению экспертов Всемирной организации здравоохранения ВБН – это «обратимые нарушения функций мозга, вызванные уменьшением кровоснабжения областей, питаемых позвоночной и основной артериями».

Хотя симптомы, возникшие на фоне ВБН, обычно не исчезают в течение 24 ч (как это бывает при преходящих нарушениях мозгового кровообращения), а длятся в течение нескольких дней, а иногда и недель, и месяцев, ВБН согласно международной классификации отнесена не к инсульту, а к «преходящим транзиторным церебральным ишемическим приступам (атакам) и родственным синдромам (МКБ-10: G-45.0) [10].

Основные причины развития ВБН [10]:

- атеросклероз, вызывающий стеноз или полную окклюзию одной из позвоночных артерий;
- артериальная гипертензия, при которой часто возникают перегибы позвоночной артерии;
- диссекция (расслоение) позвоночной артерии, иногда травматического генеза («хлыстовая» травма);
- аномалия развития артерий вертебрально-базилярной системы (ВБС) в сочетании с другими неблагоприятными факторами, ухудшающими состояние мозгового кровообращения;
- сдавление позвоночной артерии (чаще всего остеофитом во время ее прохождения в костном канале шейного отдела позвоночника);
- при подключичном стил-синдроме;
- при выраженных нарушениях общей гемодинамики.

Наиболее часто встречающийся симптомокомплекс поражения ВБС (более чем у 80% больных с ВБН) включает:

- вестибулярные нарушения (головокружение);
- расстройства статики и (реже) координации (периодически неустойчивость при ходьбе и стоянии, пошатывание при ходьбе);
- зрительные (ощущение затуманивания зрения) и глазодвигательные (двоение) нарушения.

Предположительный диагноз ВБН можно ставить при наличии не менее 2 из упомянутых выше симптомов [10].

Из других нарушений, реже встречающихся при ВБН, следует упомянуть следующие:

- снижение памяти на текущие события;
- головные боли, обычно затылочные;
- приступы дезориентации;
- слабость и повышенная утомляемость, нарушение ритма сна;
- приступы внезапного падения без потери сознания («дроп-атаки»);
- кохлеовестибулярный синдром.

ЧСЗГМ другого происхождения

1. ХСЗГМ при антифосфолипидном синдроме (АФС) обозначает клинко-лабораторный симптомокомплекс, характеризующийся следующим сочетанием [11]:

- выработкой патогенетически значимых антител к фосфолипидам;
- венозными и артериальными тромбозами различной локализации;

- невынашиванием беременности (спонтанные аборт, выкидыши, внутриутробная гибель плода);
- тромбоцитопенией.

Основным неврологическим проявлением АФС являются: повторные преходящие нарушения мозгового кровообращения;

- повторные ишемические инсульты;
- сосудистая энцефалопатия.

Классификация АФС [11]:

- первичный АФС – АФС, развивающийся у больных, у которых не имеется каких-либо известных аутоиммунных заболеваний. К первичному АФС относится и синдром Снеддона, для которого характерно сочетание цереброваскулярной патологии с изменениями кожи в виде ветвящегося ливеда.

- к вторичному АФС относятся те случаи АФС, которые развиваются на фоне известных аутоиммунных заболеваний. Чаще всего это системная красная волчанка (СКВ), реже – ревматоидные артриты, болезнь Шегрена, некоторые онкологические заболевания.

Наряду с нарушением высших функций у больных с энцефалопатией при АФС наблюдаются умеренные и легкие гемипарезы и чувствительные нарушения.

Хотя у большинства больных нарушения когнитивных функций носит медленно прогрессирующий характер, у части больных оно сочетается с периодическим внезапным ухудшением, что связано с развитием инфарктов в функционально значимых зонах мозга.

2. ХСЗГМ при васкулитах.

Наиболее часто ХСЗГМ (ДЭ) развиваются при васкулитах, относящихся к классу ревматических заболеваний: при СКВ, системной склеродермии, некоторых системных васкулитах (узелковый полиартериит, болезнь Такаэсу и т.д.) [2].

Главной причиной поражения центральной нервной системы (ЦНС) являются васкулопатии (65%) и васкулиты. Наряду с симптомами сосудистого поражения головного мозга при СКВ наблюдаются синдромы непосредственного аутоиммунного повреждения мозговой ткани: эпилептики (17–50% всех случаев СКВ), малая хорея, миелит. При СКВ встречается и поражение периферической нервной системы (нейропатии).

С увеличением длительности заболевания отмечается увеличение выраженности ДЭ, проявляющееся на начальных стадиях заболевания астеническим, цефалгическим и вестибуло-мозжечковым синдромами, в дальнейшем – нарастанием когнитивных нарушений.

Редкие и недостаточно изученные причины развития болезни мелких сосудов, приводящие к поражению белого вещества головного мозга [12]:

- повышенное потребление соли, не приводящее непосредственно к повышению АД, но вызывающее эндотелиальную дисфункцию [13];
- хроническое воспаление, приводящее к поражению эндотелия сосудов [14] – хламидийная пневмония, хронические воспалительные заболевания полости рта [15, 16];
- повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера [17, 18].

3. Особую группу ХСЗГМ составляют так называемые смешанные (сосудисто-атрофические) деменции (в додементной стадии диагностируется как умеренные когнитивные расстройства смешанного сосудисто-атрофического генеза), сочетающие черты сосудистой энцефалопатии и болезни Альцгеймера [19, 20]. У больных со смешанной энцефалопатией при нейровизуализационном обследовании наблюдается уменьшение объема серого вещества в височных или лобных долях головного мозга наряду с характерными для ДЭ лейкоареозом и лакунарными инфарктами в белом веществе головного мозга [19].

Алгоритм диагностики

В клинической практике часто наблюдается как гипердиагностика, так и недостаточная диагностика ХСЗГМ (ДЭ). Для постановки правильного диагноза необходимо наряду с получением подробных анамнестических сведений, тщательным исследованием неврологического статуса и состояния внутренних органов (прежде всего состояния сердечно-сосудистой системы) проведение ряда параклинических методов исследования, среди которых ведущими являются нейровизуализационные, нейропсихологические методы и методы исследования сосудов, кровоснабжающих мозг.

Наиболее целесообразны следующие дополнительные методы обследования:

- нейропсихологическое исследование с обращением особого внимания на состояние памяти, внимания и интеллекта;
- компьютерная томография или магнитно-резонансная томография головного мозга;
- ультразвуковые методы исследования сосудов, кровоснабжающих мозг: общей и внутренней сонной артерий, подключичной и позвоночной артерий и главных внутримозговых артерий (передней, средней и задней мозговых, основной артерии), а при необходимости – рентгено-контрастная церебральная ангиография или магнитно-резонансная ангиография;
- электрокардиография и измерение АД в динамике, при необходимости эхокардиография, холтеровское мониторирование, суточный мониторинг АД;
- исследование реологических свойств крови и системы гемостаза;
- исследование липидного (липидограмма) и углеводного (содержание глюкозы в крови) обмена;
- нейроофтальмологическое, а при необходимости (подозрение на ВБН) и отоневрологическое обследование.

При отсутствии нейропсихолога любой невролог может провести несложное тестирование состояния когнитивных функций с помощью теста «Мини-исследование когнитивного состояния» (MMSE) или Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA). Шкала является достаточно надежным инструментом для первичного скрининга когнитивных нарушений, в том числе деменций. Тест также используют для оценки изменений, произошедших при развитии болезни либо под воздействием терапии.

При подозрении на АФС исследуется содержание в крови антител к фосфолипидам (к кардиолипину и другим), содержание волчаночного антикоагулянта.

Алгоритм лечения

Лечение ХСЗГМ включает:

- профилактику прогрессирования заболевания и развития инсультов с учетом этиологии ХСЗГМ (артериальная гипертензия и/или атеросклероз) и дополнительных факторов риска (курение, сахарный диабет, метаболический синдром, заболевания сердца, хронические стрессы, нарушение реологических свойств крови и др.);
- антиоксидантную, нейропротективную и вазоактивную терапию для улучшения мозгового кровообращения и функционального состояния мозга;
- лечение отдельных синдромов заболевания;
- санаторно-курортное лечение на ранних стадиях заболевания.

Необходимыми условиями лечебно-профилактических мероприятий при ХСЗГМ являются:

- раннее начало – при первых признаках заболевания, лучше уже на I стадии болезни, для чего требуется своевременная диагностика;
- непрерывность и систематичность лечения, которые может обеспечить обязательная диспансеризация этого контингента больных;
- комплексность лечения с учетом этиологии и патогенеза, факторов риска, особенностей клинического течения.

Доказана роль оксидантного стресса в повреждении вещества мозга при сосудистых заболеваниях головного мозга, связанных с нарастающим накоплением в условиях ишемии недоокисленных форм кислорода, обладающих токсическим действием по отношению к мембранам нейронов. Для уменьшения выраженности оксидантного стресса с успехом используется отечественный препарат этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексидол).

Учитывая патогенез развития острой и хронической цереброваскулярной патологии, коррекция оксидантного стресса является обязательным патогенетическим компонентом терапии, а энергокорректирующая и антиоксидантная терапия является «базовой», на фоне которой раскрываются эффекты других препаратов ноотропного действия.

В настоящее время в терапии ХСЗГМ используется Мексидол в дозировке 250–500 мг/сут (5–10 мл) на 1–2 приема, внутривенно или внутримышечно в течение 10–14 дней с последующим переходом на таблетированную форму по 125–250 мг (1–2 таблетки) 2–3 раза в сутки продолжительностью до 3 мес. Данные курсы рекомендуется проводить не менее 2 раз в месяц.

Когнитивные нарушения составляют основное ядро клинической симптоматики большинства форм ХСЗГМ. Для улучшения когнитивных функций традиционно применяют пирацетам (Ноотропил) и Церебролизин.

Церебролизин доказал свою высокую эффективность в ряде международных плацебо-контролируемых исследований. Церебролизин назначают в виде внутримышечных инъекций (по 5 мл ежедневно в течение 30 дней) или внутривенных капельных вливаний по 10–20–30 мл (в зависимости от тяжести энцефалопатии) на физрастворе (150–200 мл) ежедневно (курс 20–30 вливаний). Курс Церебролизина целесообразно повторять 2–3 раза в год.

Для уменьшения выраженности когнитивных расстройств при ХСЗГМ применяются: цитиколин, холина альфосцерат (Глиатилин, Церепро), мемантин (Нооджeron), ингибиторы ацетилхолинэстеразы – галантамин (Реминил), ривастигмин (Экселон).

При лечении хронических форм сосудистой патологии мозга традиционно используются различные вазоактивные средства, основной целью которых является улучшение состояния кровообращения в ишемизированных зонах мозга, что находит свое отражение в виде улучшения когнитивного статуса, уменьшения головокружения и головной боли. Наиболее эффективны при ХСЗГМ с точки зрения доказательной медицины такие препараты как винпоцетин, вазобрал.

Жалобы на головокружение, нарушение равновесия, шаткость походки часто встречаются у больных ХСЗГМ, особенно при вертебрально-базиллярной недостаточности.

Средства, подавляющие возбудимость вестибулярных центров:

- бетагистин (Бетасерк) – применяется в дозе 24 мг 2 раза в день в течение 1–3 мес;
- вегетотропные средства (Белласпон, Беллатаминал, Беллоид) по 1–2 таблетке 3 раза в день, курс лечения 1 мес;
- Вазобрал – по 1/2–1 таблетке 2 раза в день в течение 2–3 мес;
- Инстенон – по 1 таблетке 2–3 раза в день в течение 1 мес.

Основной проблемой ХСЗГМ является гиперактивный мочевого пузыря (гиперрефлексия детрузора), приводящий к учащению мочеиспускания (более 8 раз в сутки), императивные (часто неконтролируемые) позывы, никтурия. При учащенном мочеиспускании принимают различные антимускариновые препараты. Средствами выбора являются:

- толтеродин (Детрузитол) – по 2 мг 2 раза в день;
- тропсия хлорид (Спазмекс) – по 5–10 мг 2–3 раза в день;
- оксибутинин (Дриптан) – по 5 мг 2–3 раза в день.

Противопоказанием к приему антимиокардиальных препаратов являются: задержка мочи при аденоме предстательной железы, закрытоугольная глаукома, миастения, тахикардия, механический стеноз желудочно-кишечного тракта.

Реабилитация пациентов с ХСЗГМ представляет собой комплекс мероприятий, направленных на восстановление (полное или частичное) нарушенных функций, на психическую или социальную реадaptацию больного.

Реабилитация включает диетотерапию, умеренные физические нагрузки, санаторно-курортное лечение.

В связи с прогрессирующим характером ХСЗГМ реабилитационные курсы необходимо периодически повторять (частота и длительность повторных курсов определяется состоянием больного) в условиях реабилитационного стационара (при его отсутствии в условиях неврологического стационара), санатория (желательно реабилитационного) и/или амбулаторно.

Литература/References

1. Яхно Н.Н., Левин О.С., Дамулин И.В. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2: когнитивные нарушения. Неврол. журн. 2001; 6 (3): 10–9. / Iakhno N.N., Levin O.S., Damulin I.V. Sopotavlenie klinicheskikh i MRT-dannykh pri distsirkuliatornoi entsefalopatii. Soobshchenie 2: kognitivnye narusheniia. Nevrol. zhurn. 2001; 6 (3): 10–9. [in Russian]
2. Кадыков А.С., Манвелов Л.С., Шахпаронова Н.В. Хронические сосудистые заболевания головного мозга. Дисциркуляторная энцефалопатия: руководство для врачей. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014; с. 272. / Kadykov A.S., Manvelov L.S., Shakhparonova N.V. Khronicheskie sosudistye zabolevaniia golovnogo mozga. Distsirkuliatornaia entsefalopatii: rukovodstvo dlia vrachei. 3-e izd., pererab. i dop. M.: GEOTAR-Media, 2014; s. 272. [in Russian]
3. Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В. Хронические сосудистые заболевания головного мозга. Учеб. пособ. М., 2014; с. 64. / Kadykov A.S., Shakhparonova N.V. Khronicheskie sosudistye zabolevaniia golovnogo mozga. Ucheb. posob. M., 2014; s. 64. [in Russian]
4. Caplan LR. Binswangers disease – revisited. Neurology 1995; 45 (4): 626–33.
5. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертонии. М.: Медицина, 1997. / Vereshchagin N.V., Morgunov V.A., Gulevskaia T.S. Patologija golovnogo mozga pri ateroskleroze i arterial'noi gipertonii. M.: Meditsina, 1997. [in Russian]
6. Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В. Хронические прогрессирующие сосудистые заболевания головного мозга. Consilium Medicum. 2003; 5 (12): 712–5. / Consilium Medicum. 2003; 5 (12): 712–5. / Kadykov A.S., Shakhparonova N.V. Khronicheskie progressivuiushchie sosudistye zabolevaniia golovnogo mozga. Consilium Medicum. 2003; 5 (12): 712–5. [in Russian]
7. Hachinski VC, Patter P. Binswangers disease – revisited. Neurology 1995; 45 (4): 626–33.
8. Warach S, Baron J. Neuroimaging. Stroke 2004; 35 (2): 351–3.
9. Vermeer SE. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. N Engl J Med 2003; 348: 1215–22.
10. Верещагин Н.В. Недостаточность кровообращения в вертебрально-базиллярной системе. Consilium Medicum. 2001; (Прил. Головокружение): 13–8. / Vereshchagin N.V. Nedostatochnost' krovoobrashcheniia v vertebral'no-baziliarnoi sisteme. Consilium Medicum. 2001; (Pril. Golovokruzhenie): 13–8. [in Russian]
11. Калашникова Л.А. Неврология АФС. М.: Медицина, 2003. / Kalashnikova L.A. Nevrologiia AFS. M.: Meditsina, 2003. [in Russian]
12. Ihara M, Yamamoto J. Emerging evidence for pathogenesis of sporadic cerebral small vessel disease. Stroke 2016; 47 (2): 554–60.
13. Dickinson KM, Clifton PM, Keogh JB. Endothelial function is impaired after a high-salt meal in healthy subjects. Am J Clin Nutr 2011; 3: 500–5.
14. Ronhil RP, Damoiseaux JG, Lodder J et al. Vascular inflammation in cerebral small vessel disease. Neurobiol Aging 2012; 33: 1800–6.
15. Lee JL, Hu HJ, Huang N et al. Dental prophylaxis and periodontal treatment are protective factors to ischemic stroke. Stroke 2013; 44: 1026–30.
16. Wu T, Trevisan M, Genco RJ et al. Periodontal disease and risk of cerebrovascular disease: the first national health and nutrition examination survey and its follow up study. Arch Intern Med 2000; 160: 2749–55.
17. Wardlaw JM, Donbal F, Armitage P et al. Lacunar stroke is associated with diffuse blood-brain barrier dysfunction. Ann Neurol 2009; 65: 194–202.
18. Wardlaw JM, Donbal F, Valdes-Hernandez M et al. Blood-brain barrier permeability and long-term clinical and imaging outcomes in cerebral small vessel disease. Stroke 2013; 44: 525–7.
19. Дамулина А.И., Коновалов Р.Н., Кадыков А.С. Значение воксель-ориентированной морфометрии в изучении умеренных когнитивных расстройств. Анналы клин. и экспериментальной неврологии 2015; 9 (3): 42–8. / Damulina A.I., Kononov R.N., Kadykov A.S. Znachenie voksel'-orientirovannoi morfometrii v izuchenii umerennykh kognitivnykh rasstroistv. Annaly klin. i eksperimental'noi nevrologii 2015; 9 (3): 42–8. [in Russian]
20. Трусова Н.А., Левин О.С., Араблинская А.В. Клинико-нейропсихологические особенности болезни Альцгеймера при ее сочетании с цереброваскулярными заболеваниями. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. Спец. выпуск. 2016; 116 (6): 46–53. / Trusova N.A., Levin O.S., Arablinskaya A.V. Kliniko-neiropsikologicheskie osobennosti bolezni Al'tsgeimera pri ee sochetanii s tserebrovaskuliarnymi zabolevaniiami. Zhurn. nevrologii i psikhiiatrii im. S.S.Korsakova. Spets. vypusk. 2016; 116 (6): 46–53. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шахпаронова Наталья Владимировна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. ФГБУН НЦН. E-mail: nvshakhp@yandex.ru

Кадыков Альберт Серафимович – д-р мед. наук, проф., зав. 3-м неврологическим отделением ФГБУН НЦН

Механизмы развития хронической боли. Подходы к профилактике и лечению

М.Л.Кукушкин✉

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии». 125315, Россия, Москва, ул. Балтийская, д. 8;
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва,
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
✉mkuk57@gmail.com

В работе представлены данные о роли нейробиологических, психологических и социальных факторов в патогенезе хронической боли. Хроническая боль рассматривается не как симптом повреждения тканей, а как самостоятельная болезнь, возникающая вследствие дисфункции систем, осуществляющих регуляцию болевой чувствительности. Сложная патофизиологическая основа хронического болевого синдрома требует комплексного подхода при его лечении с использованием индивидуализированных программ в рамках специализированных противоболевых центров.
Ключевые слова: хроническая боль, периферическая и центральная сенситизация, нейропластичность, профилактика, лечение.

Для цитирования: Кукушкин М.Л. Механизмы развития хронической боли. Подходы к профилактике и лечению. Consilium Medicum. 2017; 19 (2): 110–117.

Review

Mechanisms of chronic pain development. Approaches to prevention and treatment

M.L.Kukushkin✉

Research Institute of General Pathology and Pathophysiology. 125315, Russian Federation, Moscow, ul. Baltiiskaia, d. 8;
I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow,
ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2
✉mkuk57@gmail.com

Abstract

Presents data on the role of neurobiological, psychological and social factors in the pathogenesis of chronic pain. Chronic pain is considered not as a symptom of tissue damage, and as an independent disease arising from dysfunction of systems involved in the regulation of pain sensitivity. The complex pathophysiological basis of chronic pain syndrome requires a comprehensive approach in its treatment with the use of individualized programs of specialized pain centers.

Key words: chronic pain, peripheral and central sensitization, neuroplasticity, prevention of pain, treatment of pain.

For citation: Kukushkin M.L. Mechanisms of chronic pain development. Approaches to prevention and treatment. Consilium Medicum. 2017; 19 (2): 110–117.

Проблема боли из-за большой ее распространенности, многообразия форм, социальной значимости является настолько важной, что во многих странах для лечения больных с острыми и хроническими болевыми синдромами созданы специализированные противоболевые центры и клиники.

Группа экспертов Международной ассоциации по изучению боли выработала следующее определение (1994 г.): «**Боль – это неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с действительным или возможным повреждением тканей или описываемое в терминах такого повреждения**». Это определение свидетельствует о том, что боль может возникать не только при повреждении ткани, но и в условиях риска повреждения ткани и даже при отсутствии какого-либо повреждения. В последнем случае определяющими в возникновении ощущения боли являются изменения в функционировании систем, осуществляющих регуляцию болевой чувствительности, способные в значительной степени повлиять на восприятие человека.

Ощущение интенсивности, длительности и качества боли зависит не только от места, степени и характера повреждения, но и от условий или обстоятельств, при которых произошло повреждение, от психологического состояния человека. На индивидуальное восприятие боли влияют пол, возраст, социальные и культурологические факторы, этнические особенности. В рамках «биопсихосоциальной модели» боль рассматривается как результат динамического взаимодействия биологических, психологических, социальных и других факторов. Итогом такого взаимодействия будут индивидуальный характер болевого ощущения, форма реагирования пациента на боль и свя-

занные с этим поведенческие особенности. В соответствии с этой моделью сложные формы поведения и даже простые физиологические реакции меняются в зависимости от индивидуальных (биологических и психологических) и средовых факторов. Персональная позиция и убеждения больного, его индивидуальные стратегии преодоления трудностей, а также его отношение к проводимому лечению влияют и на интенсивность боли, и на эффективность проводимой терапии.

В конце XX в. исследователями был совершен значительный прорыв в изучении механизмов боли. Получены экспериментальные данные о роли свободных нервных окончаний в восприятии повреждающих стимулов, выявлена четкая связь между функцией афферентных А-дельта- и С-волокон и ощущениями боли у человека, прослежены основные восходящие пути и нервные структуры спинного и головного мозга, осуществляющие передачу, обработку и восприятие болевой информации. Болевое ощущение является следствием активации ноцицептивной системы (от лат. *posere* – повреждать и *serere* – воспринимать). Определены нейрохимические компоненты ноцицептивной системы. Продемонстрирована важная роль психологических факторов в оценке боли и реакции на нее.

В настоящее время с помощью неинвазивных функциональных методов нейровизуализации доказано вовлечение в анализ ноцицептивной информации первичной и вторичной соматосенсорных областей коры больших полушарий, передней части поясной извилины, островка, префронтальной коры, таламуса. Реже отмечалась активация первичной и вторичной области моторной коры, задней области теменной коры, поясной извилины, базальных ганглиев, гипоталамуса, миндалины, парабрахияль-

ных ядер и околосинаптического серого вещества, мозжечка. Нельзя не обратить внимания на то, что в нейронную сеть, активируемую при болевых стимулах, вовлечены не только проекционные соматосенсорные области коры больших полушарий, но и структуры головного мозга, участвующие в реализации когнитивных функций, мотиваций, эмоций, движений, регуляции сна-бодрствования, вегетативных функций.

Представленные данные свидетельствуют о том, что формирование многокомпонентного болевого ощущения обеспечивается сложноорганизованной ноцицептивной системой, включающей в себя сеть периферических ноцицепторов и ноцицептивных нейронов, расположенных во многих структурах центральной нервной системы (ЦНС). Современные представления о многоуровневой иерархически организованной ноцицептивной системе отвергают бытовавшее ранее мнение о некоем «болевым центре» как отдельно локализованной в головном мозге морфологической структуре [2].

Активация периферических терминалей ноцицепторов в условиях повреждения тканей осуществляется химическими веществами (альгогенами) при помощи рецепторопосредованного механизма.

Тканевые альгогены выделяются во внеклеточную среду при повреждении мембран тучных клеток (гистамин), тромбоцитов (серотонин, аденозинтрифосфатаза), нейтрофилов (лейкотриены), макрофагов (интерлейкин-1, фактор некроза опухоли), эндотелия (интерлейкин-1, фактор некроза опухоли, эндотелины, простагландины, оксид азота).

В другую группу входят альгогены плазмы крови (брадикинин, каллидин), которые, выделяясь из крови в ткани, взаимодействуют с ноцицепторами локально в области повреждения.

Третью группу составляют альгогены, выделяющиеся из периферических окончаний С-ноцицепторов (субстанция Р, нейрокинин А, кокальцигенин).

Ноцицепторы могут быть активированы не только антероградно при повреждении тканей, но и ретроградно в результате воздействия патологического процесса на чувствительные корешки или периферические нервы. В этом случае из периферических терминалей С-волокон в ткани выделяются нейрокинины – субстанция Р, нейрокинин А, кокальцигенин, которые не только расширяют кровеносные сосуды, но и увеличивают проницаемость сосудистой стенки для плазменных альгогенов. Одновременно они способствуют высвобождению из тучных клеток и лейкоцитов простагландинов, цитокинов и биогенных аминов, что приводит к развитию асептического нейрогенного воспаления и усилению активности ноцицепторов.

В ЦНС среди многочисленной группы нейромедиаторов, нейрогормонов и нейромодуляторов, опосредующих проведение ноцицептивных сигналов, наиболее важное значение в активации ноцицептивных нейронов отводится возбуждающим аминокислотам (глутамат, аспартат), а также субстанции Р, нейрокинину А и кокальцигенину.

Деятельность сложноорганизованной ноцицептивной системы человека и животных контролируется эндогенной системой торможения проведения ноцицептивных сигналов или антиноцицептивной системой. Стимуляция структур антиноцицептивной системы, особенно ядер шва, центрального серого вещества, ядер покрышки среднего мозга вызывает обезболивание у человека и животных. Между структурами антиноцицептивной системы существуют тесные анатомические двусторонние связи, объединяющие отдельные образования в единую сеть и обеспечивающие избирательное включение нейрхимических механизмов торможения боли.

В механизмах развития анальгезии при активации антиноцицептивных структур наибольшее значение придается

опиоидергической, серотонинергической, норадренергической, каннабиноидной, ГАМКергической системам мозга. В последнее время большое внимание в механизмах регуляции боли уделяется орексин/гипокретинпродуцирующим нейронам, локализованным в латеральной гипоталамической области, аксоны которых проецируются в разные отделы головного и спинного мозга. Показано, что орексинсодержащие нейроны участвуют в регуляции нескольких физиологических функций: сон-бодрствование, аппетит, эмоции, боль [18, 32].

Несмотря на значительный прогресс в понимании психологии, нейрофизиологии и нейрохимии боли, клинические аспекты болевых синдромов, особенно хронической боли, остаются во многом нерешенными.

Эпидемиологические исследования, проведенные в разных странах, свидетельствуют о том, что хроническая боль является распространенным состоянием [7]. Согласно исследованию «Глобальное бремя болезней 2013» по показателю, отражающему количество лет жизни, потерянных вследствие стойкого ухудшения здоровья, скелетно-мышечные боли занимают ведущее положение. Боль в нижней части спины находится на 1-м месте во всех странах мира, в том числе и в России, боль в шейном отделе позвоночника – на 4-м месте, другие скелетно-мышечные боли (боль в плече, остеоартриты/остеоартрозы) замыкают десятку «лидеров» [16].

К хронической боли относят боль длительностью более 3 мес или продолжающуюся сверх нормального периода заживления тканей [11]. При этом идентификация и устранение повреждения не всегда сопровождаются исчезновением болевого синдрома и не обязательно прослеживается прямая связь боли со структурными повреждениями либо эта связь имеет неопределенный характер.

В настоящее время распространено положение о том, что хроническая боль – это не симптом какого-либо заболевания, а самостоятельная болезнь, которая требует специального комплексного этиопатогенетического лечения [5].

Что лежит в основе хронизации боли и почему хроническая боль нередко устойчива к действию классических анальгетиков? Причиной этому является сложный патофизиологический сценарий болезни.

Существует тесная связь между субъективной интенсивностью боли и психологическим статусом человека. Такие факторы, как стресс, тревога, депрессия, пассивные стратегии преодоления боли, катастрофизация, производственные, семейные или социальные проблемы, нарушение сна, оказывают существенное влияние на переживание боли человеком. Персональная позиция и убеждения больного, его привычки, а также его отношение к проводимому лечению оказывают существенное влияние и на интенсивность боли, и на эффективность проводимой терапии [5].

Структура хронической боли, как правило, гетерогенна и представлена сочетанием комплекса симптомов, отражающих наличие ноцицептивной и неврогенной составляющих боли [7]. Часто боль возникает при поражении тканей и является следствием активации соответствующих ноцицепторов. Таковую боль принято называть ноцицептивной. Примерами ноцицептивной боли являются послеоперационная боль, боль при травме, артритах и т.д. В клинической картине у больных с ноцицептивными болями всегда обнаруживаются зоны первичной и вторичной гипералгезии (участки с повышенной болевой чувствительностью). Первичная гипералгезия развивается в области повреждения тканей, зона вторичной гипералгезии может распространяться на находящиеся рядом неповрежденные зоны. В основе развития первичной гипералгезии лежит феномен сенситизации ноцицепторов – повышение их чувствительности к действию механических и термических стимулов [30]. Эта периферическая сенсити-

зация возникает вследствие действия веществ, обладающих провоспалительным и аллогенным эффектом (простагландинов, цитокинов, биогенных аминов, нейрокининов, глутамата, фактора роста нерва и др.), которые выделяют-ся из поврежденной ткани, тучных клеток, посту-пают из плазмы крови, секретируются из периферических терминалей немиелинизированных нервных волокон. Нейропептиды (субстанция P, нейрокинин A и др.), выделяясь при активации ноцицептивных C-волокон, приводят к развитию нейрогенного воспаления, вызывая местную вазодилатацию и увеличение проницаемости сосудистой стенки [2]. Выделившиеся химические соединения посред-ством взаимодействия с соответствующими рецепторами на терминалях ноцицептивных афферентов запускают каскад биохимических реакций, которые делают нервное волокно более возбудимым и более чувствительным к внешним раздражителям.

Вторичная гипералгезия возникает в результате цент-ральной сенситизации (повышения возбудимости ноци-цептивных нейронов в задних рогах спинного мозга и дру-гих структурах ЦНС). Патофизиологической основой сен-ситизации ноцицептивных нейронов задних рогов спин-ного мозга является длительное деполяризующее влияние глутамата и нейрокининов, выделяющихся из централь-ных терминалей ноцицептивных афферентов вследствие интенсивной постоянной импульсации, идущей из зоны поврежденных тканей [2]. Показана также важная роль в этом процессе микроглии и выделяемых ею цитокинов, хемокинов и факторов роста [30]. Возникающая вслед-ствие этого повышенная возбудимость ноцицептивных нейронов задних рогов спинного мозга может сохраняться в течение длительного времени, способствуя расширению площади гипералгезии, ее распространению на здоровые ткани. Помимо сенситизации ноцицептивных нейронов заднего рога развивается повышение возбудимости ноци-цептивных нейронов и в вышележащих структурах ЦНС, включая ядра таламуса, участвующие в обработке и пере-даче ноцицептивной афферентации, и соматосенсорную кору больших полушарий.

Одновременно с активацией ноцицептивной системы активируются нисходящие из ствола мозга – околосодо-проводного серого вещества, ядер покрышки, варолиева моста и продолговатого мозга – модулирующие боль влия-ния, которые могут дополнительно повышать активность ноцицептивных нейронов задних рогов спинного мозга или активно их тормозить. Модулирующая боль антино-цицептивная система находится в тесной связи с указан-ными выше отделами коры головного мозга, реализующи-ми восприятие не только сенсорного компонента боли, но и других ее компонентов – эмоционально-аффективного, когнитивного, нейроэндокринного, двигательного. Этим и объясняется, в частности, важная роль психологиче-ских факторов в формировании оптимального или деза-даптивного ответа ЦНС, способствующего прекращению боли по мере восстановления поврежденной ткани.

Выраженность и продолжительность периферической и центральной сенситизации при острой ноцицептивной боли напрямую зависит от характера и продолжительно-сти повреждения тканей. При заживлении ткани в норме также должен исчезать феномен периферической и цент-ральной сенситизации. Однако в условиях измененной ре-активности организма периферическая и центральная сен-ситизация может сохраняться и после заживления тканей, формируя, таким образом, хронический болевой синдром. Это может быть связано и с неэффективностью нисходя-щего тормозного контроля со стороны антиноцицептив-ной системы мозга.

Существенные межиндивидуальные различия в реакции организма на повреждение связывают с генетическими факторами. В качестве кандидатов, участвующих в меха-

низмах хронизации боли с высокой степенью вероятно-сти, рассматриваются зарегистрированные изменения в генах, кодирующих ряд провоспалительных цитокинов: интерлейкин-6, фактор некроза опухоли [8]. Большое значение также придается полиморфизму генов, ответ-ственных за синтез индуцибельной формы оксида азота, фактора роста нервов, рецепторов к брадикинину [14]. До-казана связь между хронической болью и полиморфизмом генов для нейромедиаторов, их транспортеров и рецепто-ров (норадренергических, серотониновых, дофаминовых, опиоидных), для ферментов, метаболизирующих нейrome-диаторы – катехол-о-метилтрансфераза, гидроксилаза ти-розина [12]. Схожие данные существуют в отношении по-лиморфизма генов, детерминирующих структуру и функ-циональную активность Ca^{2+} , Na^{+} и K^{+} -ионных каналов [21]. Иными словами, существует генетическая предраспо-ложенность, отражающая неадекватную реактивность ор-ганизма на повреждение и влияющая на развитие дис-функции в центральных регулирующих боль системах.

Другой причиной, способной вызвать боль, является по-вреждение периферической нервной системы или цент-ральных отделов соматосенсорного анализатора. Такие боли, по определению Международной ассоциации по изучению боли, считают невропатическими. Их причина-ми является патология периферической нервной системы (периферические невропатии разной этиологии) или по-вреждения структур ЦНС (травмы спинного и головного мозга, инсульты, рассеянный склероз, сирингомиелия, бо-лезнь Паркинсона и др.).

Патофизиологической основой невропатических болей являются нарушения механизмов генерации и проведения ноцицептивного сигнала в нервных волокнах и процессов контроля возбудимости ноцицептивных нейронов в структурах спинного и головного мозга. Повреждение нервов приводит к структурно-функциональным преобра-зованиям в нервном волокне: увеличивается количество натриевых каналов на мембране нервного волокна, по-являются новые нетипичные рецепторы и зоны эктопиче-ской генерации импульсов, возникает избыточная механо-чувствительность. Создаются условия для перекрестного возбуждения нейронов ганглия заднего корешка, их кон-тактов с симпатическими автономными волокнами. Все перечисленное изменяет паттерн передаваемого сигнала. Усиленная импульсация с периферии дезорганизует рабо-ту и центральных структур: происходит сенситизация но-цицептивных нейронов таламуса, соматосенсорной коры, гибель тормозных интернейронов, инициируются неадап-тивные нейропластические процессы, приводящие к фор-мированию межнейронных контактов тактильных и ноци-цептивных афферентов, повышается эффективность си-наптической передачи. В этих условиях происходит фор-мирование особого болевого симптомокомплекса, кото-рый клинически проявляется комбинацией негативных и позитивных неврологических симптомов. Наблюдается частичная или полная потеря чувствительности (в том числе и болевой) в зонах поражения с одновременным возникновением патологических болевых ощущений в ви-де аллодинии, гипералгезии, дизестезии, гиперпатии.

Однако повреждение периферических и центральных структур соматосенсорной системы не может рассматри-ваться в качестве непосредственной самостоятельной при-чины возникновения невропатической боли, а является лишь предрасполагающим фактором. Основанием для по-добных рассуждений служат данные, свидетельствующие о том, что невропатическая боль возникает далеко не все-гда, даже при наличии клинически подтвержденного по-вреждения структур соматосенсорного анализатора. Уч-итывая также, что выраженность болевой симптоматики и степень нарушений чувствительности у подавляющего большинства пациентов с невропатиями не взаимосвяза-

ны, можно полагать, что для развития невропатической боли недостаточно наличия повреждения соматосенсорной нервной системы, а требуется ряд условий, приводящих к нарушению нейропластических процессов в сфере системной регуляции болевой чувствительности.

Нейропластические изменения могут затрагивать изменения эффективности синаптической передачи, структуры и функции несинаптических участков мембраны нейронов, сопровождающиеся стойким перепрограммированием экспрессии генов нейронов, приводящие к реорганизации взаимодействия между разными отделами мозга. Например, в условиях сенсорной деафферентации изменение рецептивных полей корковых нейронов происходит в первые 15 мин. В последнее время появились сообщения, свидетельствующие о том, что функциональная реорганизация нейронов наблюдается не только в структурах коры больших полушарий, но и в стволе мозга, и таламусе [25].

Другим примером функциональной и структурной реорганизации мозга является кросс-модальная пластичность, наиболее ярко проявляющаяся в нейронах вторичных сенсорных и ассоциативных областей коры больших полушарий [19]. Кросс-модальная нейропластичность может стать причиной запуска болевых ощущений, не только через специализированную ноцицептивную систему, но и другие сенсорные входы, преобразуя сетевую структуру нейронов и их перцептивную способность. В этих случаях также доказана дисфункция модулирующей боль антиноцицептивной системы. Характер нейропластических изменений, их выраженность, скорость являются генетически детерминированной функцией. Современные данные по изучению связи между полиморфизмом генов и особенностями изменения болевой чувствительности подтверждают высказанное предположение. На генетическую детерминированность развития невропатической боли также указывают данные, отражающие разную устойчивость к развитию невропатического болевого синдрома у крыс линий Август и Вистар, обладающих разной врожденной устойчивостью к стрессорному воздействию [4]. Кроме этого, анализ заболеваний, коморбидных невропатической боли, также свидетельствует о первоначальной несостоятельности нейрохимических регуляторных систем организма у этих пациентов. Так, у пациентов с невропатической болью заболеваемость дисфункциональными болевыми синдромами (мигрень, фибромиалгия) и тревожно-депрессивными расстройствами значительно выше по сравнению с пациентами без невропатической боли.

Третья группа болевых синдромов представлена дисфункциональными (психогенными) болевыми синдромами, возникновение которых нельзя объяснить только соматическими заболеваниями или повреждением структур нервной системы. Дисфункциональные боли чаще бывают распространены и ощущаются в нескольких анатомических зонах (фибромиалгия) или могут быть временно локализованными в каком-либо участке тела (интерстициальный цистит, синдром раздраженной кишки, мигрень). Часто появление дисфункциональных болей бывает связано с психологическими факторами, а не с актуальным повреждением тканей или структур соматосенсорной нервной системы. Патогенез дисфункциональных болевых синдромов не ясен. Если при возникновении ноцицептивной или невропатической боли происходит прямая активация структур ноцицептивной системы (вследствие травмы тканей или повреждения структур соматосенсорной нервной системы), то у больных с дисфункциональной болью возбуждение ноцицептивной афферентной системы может происходить опосредованно – или по механизму ретроградной активации симпатическими эфферентами, и/или посредством рефлекторного напряжения мышц, или вследствие кросс-модальной нейропластичности. В этих условиях обычные сенсорные сигналы (свет, звук),

эмоции, сокращения мышц могут ретроградно активировать ноцицепторы и запускать механизмы нейрогенного воспаления.

Помимо основной жалобы на боль у больных с дисфункциональными болевыми синдромами, как правило, диагностируются повышенная утомляемость, раздражительность, нарушение сна, отмечаются неадаптивные стратегии преодоления боли и других жизненных проблем, выявляются схожий генетический полиморфизм и измененная реактивность ЦНС на функциональные пробы [9]. В этих условиях любые стрессорные раздражители могут приводить к несбалансированной реакции систем, осуществляющих регуляцию болевой чувствительности, и длительной гипервозбудимости ноцицептивной системы [3].

Таким образом, изложенные факты дают основание предполагать, что важнейшую роль в развитии и поддержании хронической боли играет первичное исходное конституциональное и/или вторичное нарушение взаимодействия ноцицептивной и антиноцицептивной систем, что можно обозначить как «дисфункциональный» механизм хронической боли [6]. Он может быть обусловлен неоптимальными нейропластическими изменениями в системах, осуществляющих регуляцию болевой чувствительности на разных уровнях – от периферического нейрона до центральных структур, обеспечивающих восприятие боли и формирование болевого поведения. В отличие от острой боли, интенсивность и длительность которой главным образом обусловлена действием периферических альгогенных факторов – ноцицептивных или невропатических, хроническая боль может протекать и вне вызывающих боль повреждений соматических или невралгических тканей. Ее патофизиологическая структура может включать участие в разных комбинациях ноцицептивного, невропатического и психогенного компонентов при обязательном наличии дисфункционального компонента, отражающего нарушение функционирования систем, осуществляющих регуляцию болевой чувствительности. Поэтому для успешного лечения хронической боли необходимо оценивать возможный вклад каждого из этих компонентов в ее формирование.

Пациенты с хронической болью, не связанной со злокачественными опухолями, часто не получают адекватного лечения. Это связано не только с тем, что точная диагностика причины боли в большинстве случаев бывает невозможной, но и с отсутствием четкого понимания механизмов ее развития. Хронические болевые синдромы представляют тесное переплетение биологических, психологических и социальных проблем, поэтому в обследовании и лечении пациентов с хронической болью могут потребоваться скоординированные действия многих специалистов. При большинстве патологических состояний, сопровождающихся хронической болью, не существует единого повсеместно принятого терапевтического алгоритма, однако индивидуализированные реабилитационные программы в рамках специализированных клиник по медицине боли в большинстве развитых стран все чаще используются в лечении пациентов с хронической болью. Результаты исследований показывают очевидное преимущество применения таких всесторонних программ реабилитации по сравнению с обычным лечебным подходом в отношении выраженности боли и функционального восстановления больных. Целью многокомпонентных программ у больных с хронической болью являются уменьшение боли, максимальное восстановление функциональной активности, уменьшение количества принимаемых препаратов и возвращение больного к работе. Как правило, в таких программах используются методы фармакотерапии, психотерапии, физиотерапии, рефлексотерапии, лечебной физкультуры.

Лечебный алгоритм при хронической боли должен учитывать особенности клинической картины, быть простым, безопасным и эффективным. Лекарственные средства должны назначаться на длительный срок и приниматься строго по расписанию в индивидуальной дозировке.

Для эффективной терапии болевых синдромов используются средства, направленные:

- 1) на подавление синтеза и выделения медиаторов воспаления в поврежденных тканях;
- 2) ограничение поступления ноцицептивной импульсации из зоны повреждения в ЦНС;
- 3) активацию структур антиноцицептивной системы;
- 4) восстановление механизмов контроля возбудимости ноцицептивных нейронов;
- 5) устранение болезненного мышечного напряжения;
- 6) нормализацию психологического состояния пациента.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются средством выбора при лечении больных с ноцицептивными болевыми синдромами разного генеза, в том числе и наиболее часто встречающейся скелетно-мышечной болью, возникающей при остеоартритах, ревматической патологии околосуставных мягких тканей или вследствие физической перегрузки мышечно-связочного аппарата. Анальгетические, противовоспалительные и антипиретические свойства НПВП обусловлены ослаблением синтеза простагландинов из арахидоновой кислоты посредством торможения активности фермента циклооксигеназы как в периферических тканях, так и в структурах ЦНС. Практически все НПВП, используемые в медицинской практике, показали хороший обезболивающий эффект [1]. Максимальный эффект НПВП достигается при их регулярном использовании в средних и высоких терапевтических дозах. Тактика лечения НПВП должна в первую очередь учитывать безопасность пациента, причину и интенсивность боли. Выбранное средство должно максимально устранять боль и не вызывать серьезных побочных эффектов [1].

Ограничение входа ноцицептивной импульсации в ЦНС достигается при помощи разного рода блокад местными анестетиками, которые не только могут предотвратить сенситизацию ноцицептивных нейронов, но и способствовать нормализации в зоне повреждения микроциркуляции, уменьшению воспалительных реакций и улучшению обмена веществ. Наряду с этим местные анестетики, расслабляя поперечно-полосатую мускулатуру, устраняют патологическое рефлекторное напряжение мышц, которое может являться дополнительным источником боли.

Механизм действия местных анестетиков связан с блокированием Na^+ -каналов на мембране нервных волокон и торможением генерации потенциалов действия.

Для активации антиноцицептивной системы, осуществляющей контроль за проведением ноцицептивной импульсации в ЦНС, может быть использован целый спектр медикаментозных средств, снижающих болевую чувствительность.

Для лечения умеренной и средней по интенсивности хронической боли используется анальгетик центрального действия – трамадол гидрохлорид. Данный препарат нашел свое применение при лечении болевого синдрома в онкологии, хирургии, травматологии, ревматологии, неврологии, кардиологии. Трамадол реализует свое обезболивающее действие посредством опиоидного механизма и активации серотонинергической и норадренергической антиноцицептивных систем.

Антидепрессанты широко применяются в лечении разных хронических болевых синдромов. Развитие анальгетического эффекта при лечении антидепрессантами пациентов с болевыми синдромами связывают с увеличением тонической активности антиноцицептивной системы, которое происходит в результате потенцирования серото-

нин- и норадренергического торможения ноцицептивных нейронов в результате угнетения обратного захвата моноаминов пресинаптическими окончаниями. Антидепрессанты являются препаратами выбора при лечении невропатической боли, а также для коррекции тревожно-депрессивных расстройств у больных с хроническими болевыми синдромами. Наибольший анальгетический эффект отмечен у amitриптилина. Однако сбалансированные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина дулоксетин и венлафаксин считаются более безопасными, чем amitриптилин.

На сегодняшний день существуют фармакологические средства, способные оказывать модулирующее действие на процессы центральной сенситизации. Благодаря этому действию данные средства можно рассматривать в качестве способов профилактики возникновения хронической боли. Флупиртин (Катадолон®) применяется в клинической практике более 25 лет и представляет собой центральный неопиоидный анальгетик, механизм действия которого связан с селективной активацией нейрональных калиевых каналов. В настоящее время доказан двойной механизм анальгезирующего действия флупиртина. С одной стороны, флупиртин обеспечивает снижение активности центральных ноцицептивных нейронов за счет прямой K^+ -зависимой гиперполяризации мембраны и опосредованного торможения N-метил-D-аспарат (NMDA)-рецептора [13]. С другой стороны, связываясь с ГАМК_A-рецепторами в дорзальных рогах спинного мозга, содержащих дельта-субъединицу, флупиртин усиливает тормозные реакции и снижает возбудимость центральных ноцицептивных нейронов [20].

Наряду с анальгетическим препарат оказывает миорелаксирующее и нейропротективное действие [13]. Кроме того, в экспериментальных исследованиях показано наличие у него антипаркинсонического и противосудорожного действия [17].

Мышечнорасслабляющее действие флупиртина способствует его терапевтическому эффекту при многих заболеваниях, сопровождающихся болезненными спазмами мышц, в том числе при болях в спине и шее, артропатиях, головной боли напряжения, фибромиалгии. Поскольку флупиртин вызывает снижение мышечного тонуса только в области болевого очага, он не приводит к развитию генерализованной мышечной слабости.

Нейропротективное действие флупиртина обусловлено снижением эксайтотоксичности. Показано также, что флупиртин не влияет на K^+ -каналы в сердечной мышце в силу неспособности активировать подтип 7.1 потенциалзависимых калиевых каналов (отсутствие кардиальных побочных эффектов). Отсутствие аффинитета к опиоидным, бензодиазепиновым и NMDA-рецепторам делает флупиртин безопасным с точки зрения психотропного и аддиктивного действия. Флупиртин не оказывает влияния на изоформы фермента циклооксигеназы, и, следовательно, ему не свойственны нежелательные реакции, характерные для НПВП.

В отличие от опиоидных анальгетиков, применение флупиртина не сопровождается угнетением дыхания и развитием лекарственной толерантности.

В рандомизированных контролируемых исследованиях, систематических обзорах и метаанализах показано, что анальгетический потенциал флупиртина эквивалентен НПВП и трамадолу. Например, у больных с подострыми и хроническими мышечно-скелетными болями, по объединенным результатам 8 рандомизированных контролируемых исследований, флупиртин в дозе 100–400 мг не уступал по эффективности активным препаратам сравнения ($p < 0,001$), вызывая значительно меньшее число нежелательных реакций (28,6% vs 39,1%, $p < 0,001$), в том числе приводящих к необходимости отмены терапии – 7,1% vs

11,7%; $p=0,013$ [29]. По эффективности и переносимости у пациентов с болью в нижней части спины флупиртин превосходит диклофенак [28], а у пациентов с нераковыми болями оказывал сопоставимый эффект с трамаолом [31]. При применении в реальной медицинской практике в суточных дозах 200–300 мг в течение 1 нед терапевтический ответ наблюдался у 94% пациентов с острой мышечно-скелетной болью, 89,4% – подострой болью и 85,9% – хронической болью [17].

Эффективность флупиртина в качестве обезболивающего средства также показана у больных с остеопорозом [24]. По эффективности снижения послеоперационной боли он превосходит парацетамол [10] и сопоставим с диклофенаком [23], а его применение перед хирургическим вмешательством позволяет снизить потребление опиоидных анальгетиков в послеоперационном периоде [27].

Дозы и продолжительность лечения флупиртином подбирают на основании интенсивности боли и индивидуальной чувствительности к препарату. Максимальная суточная доза препарата составляет 600 мг, средняя терапевтическая доза – 400 мг препарата в сутки, курс лечения 2 нед. Терапия флупиртином хорошо переносится, наиболее часто встречающиеся побочные эффекты, не требующие, как правило, отмены препарата и проходящие самостоятельно – общая слабость, головокружение, тошнота. У ряда пациентов отмечается преходящее повышение уровня печеночных трансаминаз, которые нормализуются самостоятельно при снижении дозы или отмене препарата. Серьезные гепатотоксические реакции на фоне приема флупиртина возникали крайне редко. По результатам ряда обсервационных исследований, частота развития гепатотоксических реакций не превосходит таковую при использовании диклофенака. Для снижения вероятности развития данных осложнений до минимума флупиртин не следует использовать у пациентов с тяжелой патологией гепатобилиарной системы, а также в комбинации с потенциально гепатотоксичными препаратами. Флупиртин пролонгированного действия (Катадолон® форте) является наиболее безопасной лекарственной формой [26]. Таким образом, современные стратегии ведения больных с острыми и подострыми скелетно-мышечными болями синдромами предусматривают уже на ранних стадиях всестороннюю оценку пациентов на предмет вероятности развития хронической боли. Снижение выраженности центральной сенситизации ноцицептивных нейронов флупиртином может не только эффективно купировать острую боль, но и предупреждать переход острой боли в хроническую.

Антиконвульсанты выдвигаются на первый план для лечения невропатической боли. Они эффективно блокируют эктопическую импульсацию в периферических нервах и патологическую гиперактивность в центральных ноцицептивных нейронах. На сегодняшний день наилучшие доказательства эффективности среди антиконвульсантов по лечению больных с невропатической болью получены для габапентина и прегабалина, которые отнесены к препаратам первого ряда [15].

Габапентин и прегабалин тормозят вход ионов Ca^{2+} в пресинаптическую терминаль ноцицепторов, тем самым снижая выброс глутамата, что приводит к уменьшению возбудимости ноцицептивных нейронов спинного мозга. Одновременно оба препарата модулируют активность NMDA-рецепторов и снижают активность Na^+ -каналов. Важным является также тот факт, что габапентин и прегабалин не взаимодействуют с $GAMK_A$ - и $GAMK_B$ -рецепторами, рецепторами к глицину, норадренергическими и ацетилхолинергическими рецепторами, что позволяет их использовать в сочетании с другими лекарственными препаратами. Терапевтическая эффективность габапентина и прегабалина была продемонстрирована у пациентов с бо-

левой диабетической невропатией, постгерпетической невралгией, болевым синдромом при компрессионной радикулопатии, центральными болевыми синдромами.

Центральные миорелаксанты могут быть эффективны при комплексном лечении скелетно-мышечной боли при выраженном болезненном напряжении мышц. Уменьшение мышечного напряжения может быть достигнуто как при помощи центральных миорелаксантов (баклофен, толперизона гидрохлорид, тизанидин), так и в результате локального введения в мышцу ботулотоксина типа А.

Для нормализации психологического состояния пациентов с болевыми синдромами необходимо использовать комплексный подход, сочетающий в себе методы психотерапии, рефлексотерапии, лечебной физкультуры и фармакотерапии. Стратегия психотерапии должна быть направлена:

- на устранение внутреннего психологического конфликта и катастрофизации болезни;
- мобилизацию естественных возможностей человека, способных изменить ставшее уже привычным «болевое поведение»;
- обучение пациентов методам саморегуляции, уменьшающим интенсивность болевых ощущений.

В зависимости от характера психопатологической симптоматики, выраженности мотиваций и работоспособности пациента для лечения психогенных болевых синдромов могут быть использованы разные психотерапевтические техники – поддерживающая психотерапия, суггестивные методики (гипноз, аутогенная релаксация, медитация), динамическая психотерапия, групповая психотерапия, поведенческая терапия, биологическая обратная связь.

Литература/References

1. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». *Соврем. ревматология*. 2015; 1: 4–23. / Karateev A.E., Nasonov E.L., Iakhno N.N. et al. *Klinicheskie rekomendatsii «Ratsional'noe primeneniye nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov (NPVP) v klinicheskoi praktike»*. *Sovrem. revmatologii*. 2015; 1: 4–23. [in Russian]
2. Кукушкин М.Л., Хитров Н.К. *Общая патология боли*. М.: Медицина, 2004. / Kukushkin M.L., Khitrov N.K. *Obshchaya patologiya boli*. М.: Meditsina, 2004. [in Russian]
3. Осипов А.В., Кукушкин М.Л. Влияние стресса на развитие деафферентационного болевого синдрома у крыс после перерезки седального нерва. *Бюл. экспериментальной биологии и медицины*. 1993; 115 (5): 471–3. / Osipov A.V., Kukushkin M.L. *Vliyanie stressa na razvitiye deafferentsionnogo bolevoogo sindroma u krys posle pererezki sedalishchnogo nerva*. *Biul. eksperimental'noi biologii i meditsiny*. 1993; 115 (5): 471–3. [in Russian]
4. Пшеничникова М.Г., Смирнова В.С., Графова В.Н. и др. Устойчивость к развитию невропатического болевого синдрома у крыс линии август и популяции вистар, обладающих разной врожденной устойчивостью к стрессовому воздействию. *Боль*. 2008; 2: 13–6. / Pshennikova M.G., Smirnova V.S., Grafova V.N. et al. *Ustoichivost' k razvitiyu neuropaticheskogo bolevoogo sindroma u krys linii avgust i populatsii vistar, obladaiushchikh raznoi vrozhdennoi ustoichivost'iu k stressovomu vozdeistviyu*. *Bol'*. 2008; 2: 13–6. [in Russian]
5. *Боль (практическое руководство для врачей)*. Под ред. Н.Н.Яхно, М.Л.Кукушкина. М.: Изд-во РАМН, 2011. / *Bol' (prakticheskoe rukovodstvo dlia vrachei)*. Pod red. N.N.Iakhno, M.L.Kukushkina. М.: Izd-vo RAMN, 2011. [in Russian]
6. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. Хроническая боль: медико-биологические и социально-экономические аспекты. *Вестн. РАМН*. 2012; 9: 54–8. / Iakhno N.N., Kukushkin M.L. *Khronicheskaya bol': mediko-biologicheskie i sotsial'no-ekonomicheskie aspekty*. *Vestn. RAMN*. 2012; 9: 54–8. [in Russian]
7. Breivik H, Collett B, Ventafridda V et al. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006; 10: 287–333.
8. Buskila D. Genetics of chronic pain states. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; 21: 535–47.
9. Buskila D, Sarzi-Puttini P, Ablin JN. The genetics of fibromyalgia syndrome. *Pharmacogenomic* 2007; 8: 67–74.
10. Ceccarelli G et al. Flupirtine: the first Italian experience. *Postgrad Med J* 1987; 63 (Suppl. 3): 105–8.

11. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms /prepared by International Association for the Study of Pain, Task Force on Taxonomy; editors H.Merskey, N.Bogduk. 2nd ed. Seattle: IASP Press, 1994.
12. Diatchenko L, Slade GD, Nackley AG et al. Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. *Hum Mol Genet* 2005; 14 (1): 135–43.
13. Devulder J. Flupirtine in pain management: pharmacological properties and clinical use. *CNS Drugs* 2010; 24 (10): 867–81.
14. Edwards RR. Genetic predictors of acute and chronic pain. *Curr Rheumatol Rep* 2006; 8: 411–7.
15. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015; 14: 162–73.
16. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 386 (9995): 743–800.
17. Harish S et al. Flupirtine: Clinical pharmacology. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2012; 28 (2): 172–7.
18. Inutsuka A, Yamashita A, Chowdhur S et al. The integrative role of orexin/hypocretin neurons in nociceptive perception and analgesic regulation. *Scientific Reports* 2016; 6: 29480. DOI: 10.1038/srep29480
19. Jetzer AK, Morel A, Magnin M, Jeanmonod D. Cross-modal plasticity in the human thalamus: evidence from intraoperative macrostimulations. *Neuroscience* 2009; 164: 1867–75.
20. Klinger F, Bajric M, Salzer I et al. Subunit-containing GABA_A receptors are preferred targets for the centrally acting analgesic flupirtine. *Br J Pharmacol* 2015; 172: 4946–58.
21. Lacroix-Fralish ML, Mogil JS. Progress in genetic studies of pain and analgesia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2009; 49: 97–121.
22. Li C, Ni J, Wang Z et al. Analgesic efficacy and tolerability of flupirtine vs. tramadol in patients with subacute low back pain: a double-blind multicentre trial. *Curr Med Res Opin* 2008; 24 (12): 3523–30.
23. Mastronardi P et al. Analgesic activity of flupirtine maleate: a controlled double-blind study with diclofenac sodium in orthopaedics. *J Int Med Res* 1988; 16 (5): 338–48.
24. Ringe JD et al. Analgesic efficacy of flupirtine in primary care of patients with osteoporosis related pain. A multivariate analysis. *Arzneimittelforschung* 2003; 53 (7): 496–502.
25. Seifert F, Maihöfner C. Functional and structural imaging of pain-induced neuroplasticity. *Curr Opin Anaesthesiol* 2011; 24: 515–23.
26. Siegmund W et al. Metabolic activation and analgesic effect of flupirtine in healthy subjects, influence of the polymorphic NAT2, UGT1A1 and GSTP1. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 79 (3): 501–13. DOI: 10.1111/bcp.12522
27. Thapa D et al. Effect of preoperative flupirtine on postoperative morphine sparing in patients undergoing total abdominal hysterectomy. *Saudi J Anaesth* 2016; 10 (1): 58–63.
28. Uberall MA, Essner U, Müller-Schwefe GH. 2-week efficacy and tolerability of flupirtine MR and diclofenac in patients with acute low/back pain – results of a post-hoc subgroup analysis of patient-level data from four non-interventional studies. *MMW Fortschr Med* 2013; 155 (Suppl. 4): 115–23.
29. Uberall MA, Mueller-Schwefe GH, Terhaag B. Efficacy and safety of flupirtine modified release for the management of moderate to severe chronic low back pain: results of SUPREME, a prospective randomized, double-blind, placebo- and active-controlled parallel-group phase IV study. *Curr Med Res Opin* 2012; 28 (10): 1617–34.
30. Wall and Melzack's Textbook of Pain. 5th Edition. S.B.McMahon, M.Koltzenburg (Eds). Elsevier Churchill Livingstone, 2005.
31. Welsch P, Sommer C, Schiltenswolf M, Häuser W. [Opioids in chronic noncancer pain-are opioids superior to nonopioid analgesics? A systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety in randomized head-to-head comparisons of opioids versus nonopioid analgesics of at least four week's duration]. *Schmerz* 2015; 29 (1): 85–95. DOI: 10.1007/s00482-014-1436-0
32. Yamamoto T, Nozaki-Taguchi N, Chiba T. Analgesic effect of intrathecally administered orexin-A in the rat formalin test and in the rat hot plate test. *Br J Pharmacol* 2002; 137: 170–6.

Статья опубликована при поддержке ООО «Тева»
 115054, Россия, Москва, ул. Валовая, д. 35
 Тел.: +7(495)644-22-34, факс: +7(495)644-22-35. www.teva.ru
 KTDL-RU-00106-DOC-26022018

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Кукущкин Михаил Львович – д-р мед. наук, проф., ФГБНУ НИИОПП, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: mkuk57@gmail.com

Боль при болезни Паркинсона

А.А.Пилипович✉

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

✉aapilipovich@mail.ru

Болезнь Паркинсона (БП) – широко распространенное нейродегенеративное заболевание, характеризующееся двигательными симптомами и рядом немоторных проявлений, одним из наиболее частых и дезадаптирующих среди них является боль. Боль испытывают около 40–70% пациентов с БП, что превышает частоту в общей популяции. Болевой синдром оказывает большое негативное влияние на общее состояние пациента, его качество жизни и требует отдельного подхода к диагностике и терапии. В статье описываются этиологические и патогенетические аспекты боли при БП, ее классификация и принципы терапии.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, боль, немоторные симптомы, терапия боли.

Для цитирования: Пилипович А.А. Боль при болезни Паркинсона. Consilium Medicum. 2017; 19 (2): 118–122.

Review

Pain in Parkinson's disease

А.А.Пилипович✉

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

✉aapilipovich@mail.ru

Abstract

Parkinson's disease (PD) is a widespread neurodegenerative disease characterized by motor symptoms and a number of non-motor manifestations, one of the most frequent and maladaptive of them is pain. Pain affects about 40–70% of patients with BP, which exceeds the frequency in the general population. Pain syndrome has a great negative impact on the general condition of the patient, his quality of life, and requires a separate approach to diagnosis and therapy. The article describes the etiological and pathogenetic aspects of pain in PD, its classification and the principles of therapy.

Key words: Parkinson's disease, pain, non-motor symptoms, pain therapy.

For citation: Pilipovich A.A. Pain in Parkinson's disease. Consilium Medicum. 2017; 19 (2): 118–122.

Болезнь Паркинсона (БП) – это одно из наиболее распространенных нейродегенеративных заболеваний центральной нервной системы (ЦНС), частота его встречаемости в популяции в среднем составляет 140 человек на 100 тыс. населения. По данным ООН, в 1990-е годы в мире насчитывалось около 4 млн пациентов с БП [1]; предполагается, что к 2030 г. эта цифра удвоится [2]. БП имеет неуклонно прогрессирующее течение и ведет к довольно быстрой и стойкой инвалидизации [3]: через 10–20 лет 40–75% пациентов умирают, а около 50% выживших требуют постоянного постороннего ухода [4].

Диагностика БП основывается на наличии характерных двигательных симптомов: гипокинезии, тремора покоя, ригидности и постуральных нарушений [5]. Однако помимо двигательных для БП характерен широкий спектр немоторных проявлений, одним из которых является боль [6].

Распространенность болевого синдрома (БС) при БП в несколько раз превышает частоту в общей популяции: боли беспокоят около 40–80% пациентов с БП [7, 8]. Наиболее распространены скелетно-мышечные боли (40–90% всех болей) [9]. Основными факторами риска развития боли считаются тяжесть моторных нарушений и наличие двигательных флуктуаций [10]. Не выявлено очевидной зависимости болей от пола и возраста пациентов [11, 12]. Логично предположить, что БС должен прогрессировать по мере развития нейродегенеративного процесса, однако в большинстве исследований не найдено корреляций между наличием и интенсивностью боли и длительностью и стадией БП [13, 14]. Боль характерна для всех стадий БП. Около 10% пациентов испытывают ее в дебюте БП до начала моторной симптоматики. В частности, боль в плече может быть первым проявлением БП у 2–8% пациентов [15]. Данный симптом часто ошибочно уводит диагностический поиск в сторону заболеваний опорно-двигательно-

го аппарата (артрит, артроз, остеохондроз), и БП остается нераспознанной в течение нескольких лет. На ранних стадиях (до 6 лет от постановки диагноза БП) боль оценивается как один из наиболее проблемных симптомов. У 1/3 пациентов двигательные и болевые расстройства начинаются одновременно. Обычно (но не обязательно) она возникает на стороне с более выраженными двигательными симптомами, самая распространенная локализация – проксимальные отделы конечностей [16], ноги, нижняя часть спины.

Прослеживается связь БС при БП с рядом других заболеваний. Так, боль является фактором риска развития депрессии [17], взаимосвязь этих двух немоторных проявлений БП очевидна [18] и двухсторонняя, депрессия может усугублять восприятие боли. Показано, что системные заболевания, такие как диабет, остеопороз, ревматические болезни, также связаны с более высокой распространенностью боли при БП (ББП) [19]. Есть данные о зависимости между генетическими факторами и скелетно-мышечными болями как одним из видов ББП: мутации SCN9A (натриевый канал Nav1.7) и FAАН (амидогидралаза жирных кислот – фермент, метаболизирующий каннабиноиды) генов связаны с более высокой чувствительностью к ББП [20, 21].

На сегодняшний день имеются очевидные недооценка и гиподиагностика БС при БП. Между тем БС оказывает большое негативное влияние на общее состояние пациента, его качество жизни, провоцирует развитие депрессивных расстройств [22], поэтому требует отдельного внимания врача. Для выбора оптимальной стратегии лечения необходимо понимание этиологии боли, поэтому дифференциальная диагностика БС, непосредственно связанного с БП, с болями другого происхождения является первоочередной задачей.

Таблица 1. Классификация ББП [25]

Вид боли	Характеристика боли
Мышечно-скелетная	Боль в мышцах и/или суставах, сопровождающаяся воспалением, деформацией кости, ограничением подвижности сустава, патологической позой; связана с мышечной ригидностью и может улучшаться при терапии леводопой
Дистоническая	Связана с патологией поддержания позы (дистонией) и может улучшаться при терапии леводопой
Невропатическая или радикулярная	Периферическая невропатическая боль: ограничивается территорией пораженного нерва или нервного корешка
Центральная или первичная	Боль, которая не ограничена поражением нерва или нервного корешка; варьирует в зависимости от времени приема препаратов леводопы (немоторная флуктуация); может носить вегетативный характер (висцеральные боли); не связана с ригидностью, дистонией или скелетно-мышечными и структурными повреждениями
Акатизия	Неприятное ощущение двигательного беспокойства и неспособность долго оставаться без движения; может меняться в зависимости от приема препаратов и улучшаться при терапией леводопой

Критерии и инструменты для диагностики БС, связанного с БП, на сегодняшний момент недостаточно стандартизированы, что объясняет довольно большой разброс в оценке распространенности боли (от 30 до 80%). Существует ряд тестов и шкал, из которых наибольшей популярностью пользуются шкала краткой оценки боли (Brief Pain Inventory), визуально-аналоговая шкала боли (VAS), опросник по невропатической боли (DN4), болевой опросник Макгилла (McGill Pain Questionnaire). Последний опросник включает сенсорно-дискриминационные и аффективно-мотивационные домены и является предпочтительным для детального исследования [23].

Классификация БС при БП, которая наиболее широко используется на сегодняшний день, была предложена Б.Фордом в 1998 г. [24]. В ее основу положены этиология боли и ее связь с двигательными симптомами. Выделяют 5 основных групп болей: мышечно-скелетную, дистоническую, невропатическую, центральную, акатизию (табл. 1).

Мышечно-скелетная боль – наиболее распространенный вид ББП. Она связана с мышечной ригидностью, брадикинезией, сниженной подвижностью, постуральными расстройствами и нарушением походки. Наиболее частой жалобой является боль в пояснице, кроме того – в шее, ногах. Из болей в суставах наиболее распространенная локализация – плечевой, бедренный, коленный и голеностопный суставы [26]. В случае болей, обусловленных скованностью и обездвиженностью, помогает коррекция дофаминергической терапии в сочетании с физиотерапией и лечебной физкультурой. При ревматических и ортопедических проблемах применяются нестероидные противовоспалительные препараты и анальгетики.

Дистония характеризуется постоянным или эпизодическим сокращением мышц, приводящим к насильственным повторяющимся движениям или патологической позе. Эти сокращения мышц могут вызывать интенсивный БС, обычно боли облегчаются при введении ботулотоксина и коррекции дофаминергической терапии. При подборе терапии необходимо понять, когда возникает или усиливается дистонический феномен, если рано утром или на фоне истощения дозы леводопы – это свидетельствует о дофаминергическом дефиците. Таким больным может помочь нейрохирургическое лечение с применением глубокой мозговой стимуляции субталамического ядра или внутреннего сегмента бледного шара [27].

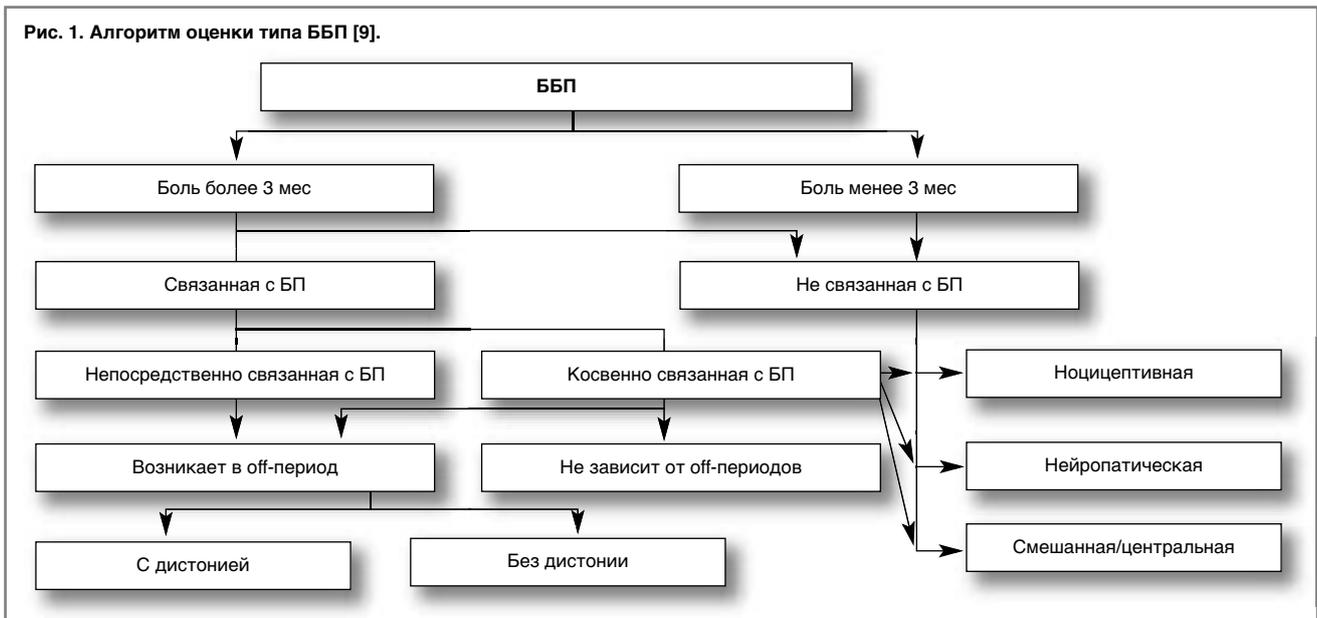
Невропатическая (периферическая) или радикулярная боль обладает четкой локализацией, соответствующей зоне иннервации нерва или корешка и характерным портретом (жжение, удар тока и парестезии). Выявляется у 5–14% пациентов с БП и БС. В основном эта боль объясняется сдавлением нерва в результате дегенеративных заболеваний суставов. Для подтверждения диагноза используется электронейромиографическое исследование. Медикаментозная коррекция невропатической боли прежде всего включает применение антидепрессантов и

противосудорожных препаратов (дулоксетин, прегабалин).

Центральные (ЦБ) или первичные ББП обнаруживаются у 4–10% пациентов. Боли носят хронический характер, ноющие, глубинные, довольно интенсивные, часто сочетающиеся с онемениями и парестезиями. Такие боли не имеют очевидных причин, объясняющих их появление. ЦБ при БП – это диагноз исключения, который ставится только при невозможности классифицировать боль как-то иначе. В патогенезе ЦБ, по всей видимости, большую роль играет дофаминергический дефицит, поскольку дофамин обладает модулирующим эффектом в отношении боли на разных уровнях нервной системы – от периферических нервных волокон до коры головного мозга. ЦБ иногда уменьшаются при введении леводопы. В отличие от периферических невропатических болей ЦБ плохо локализованы и могут возникать в самых разных нетипичных участках тела: лице, голове, глотке, эпигастрии, животе, внутренних и половых органах [28].

Данный тип боли может быть связан с вегетативными нарушениями. Например, абдоминальная боль, тяжелый и довольно редкий феномен, который может появляться в off-период, иногда сочетается с мучительным ощущением крампи в брюшной полости, при этом брюшные мышцы визуально не вовлечены в судорогу. Предположительно, такая боль связывается с дистонией [29]. Другой пример – так называемые респираторные дискинезии: боли за грудиной, сопровождающиеся одышкой и возникающие на короткое время после приема препаратов леводопы, т.е. в on-период [30], которые могут возникать и в off-период [31]. Патогенез таких болевых синдромов сложен и практически не изучен. Безусловно, в его развитии играют роль патогенетические механизмы, характерные для первичных ББП. О значении дофаминергического дисбаланса свидетельствуют связь с приемом леводопы и развитие преимущественно на развернутых стадиях БП. В то же время немало значат и те структурные нарушения, которые вызываются вегетативной дисфункцией, а также коморбидные соматические расстройства. Вероятно, формируется порочный круг между БП и соматической патологией. Данная проблема практически не изучалась, хотя, безусловно, важна для понимания, прежде всего с точки зрения профилактики и терапии.

Акатизия определяется как чувство внутреннего беспокойства и неспособность оставаться без движения, постоянная необходимость двигаться и менять положение тела. Несмотря на то что в описании часто фигурирует термин «болезненное ощущение», акатизию обычно не рассматривают как сенсорное нарушение. Предполагается, что в ее основе лежит дофаминовая дисфункция в мезокортико-лимбическом пути [32], берущем свое начало в области покрышки. Синдром беспокойных ног также вызывается дофаминовой дисфункцией в этой области, и оба феномена отвечают на дофаминергическую терапию [33].



Кроме приведенной выше, существуют и другие классификации ББП. Часто БС при БП условно подразделяют на первичный и вторичный. Один из алгоритмов упрощенной диагностики таких болей представлен на рис. 1. Первичные боли непосредственно связаны с БП, и исключена возможность другого заболевания (сюда относятся ЦБ, дистонические боли и боли, связанные с двигательными симптомами и флуктуациями). Причиной вторичных болей являются сопутствующие заболевания (мышечно-скелетные, радикулярные боли, артралгии). Тем не менее их частота при БП больше, чем в основной популяции, и увеличивается по мере прогрессирования БП. Таким образом, вторичные боли имеют косвенную связь с БП. По всей видимости, двигательные симптомы паркинсонизма и нарастающая нейродегенерация вносят свой вклад в развитие и восприятие любой боли.

Патогенез БС при БП сложен и недостаточно изучен. Основными считаются 2 механизма: 1-й – непосредственно связан с двигательными симптомами паркинсонизма (ригидностью, дрожанием и т.п.), он еще называется псевдодорвматическим и хорошо откликается на терапию леводопой; 2-й механизм связан с нейродегенеративным поражением специфических структур, участвующих в болевом контроле, он развивается по мере прогрессирования дегенерации [34].

Наиболее вероятной причиной является дисбаланс дофамина и других моноаминов (норадреналин, 5-гидрокситриптамин, серотонин и пр.), возникающий при БП.

Известно, что базальные ганглии играют центральную роль в модуляции различных путей и функций ЦНС, связанных с моторными, лимбическими и ассоциативными системами (рис. 2). Нейроны стриатума реагируют на сенсорные стимулы в разных частях тела.

Существует несколько основных дофаминергических путей, два из которых продуцируют большую часть дофамина в головном мозге: это nigrostriарный путь, непосредственно участвующий в БП, и мезолимбический путь, связанный с центральной модуляцией боли. Мезолимбический путь соединяет вентральную область покрышки среднего мозга с подкорковыми структурами (прилежащим ядром, таламусом, миндалиной). Третий путь – мезокортикальный, связан с аффективными и мотивационными аспектами восприятия боли и позволяет вентральной области покрышки сообщаться с префронтальной корой и передней поясной извилиной. Поражение вентральной области покрышки может увеличить чувствительность к боли, в то время как электрическая стимуляция этой обла-



сти имеет обезболивающий эффект. С помощью позитронно-эмиссионной томографии была показана повышенная активация островка, префронтальной коры и передней поясной извилины головного мозга во время «периода выключения» (off-период) при БП [35]. Все эти области лимбической системы связаны с аффективно-мотивационным восприятием боли. Получается, что дофаминергические пути вовлечены в процесс обработки болевых стимулов. В частности, гиподисфункция дофаминергической системы стриатума приводит к усилению сенсорных стимулов, что ведет к возникновению спонтанных болевых ощущений при снижении уровня дофамина [36].

Таким образом, базальные ганглии через связи с корковыми и стволовыми структурами участвуют в модуляции сенсорной, в частности болевой афферентации, и их дисфункция, соответственно, влияет на центральную обработку болевого сигнала.

Аномальная обработка ноцицептивных сигналов – один из наиболее вероятных механизмов развития боли при БП [37] и других нейродегенеративных заболеваниях с синдромом паркинсонизма, например при мультисистемной атрофии [38]. Показано, что у пациентов с БП повышена болевая чувствительность при субъективной оценке, на фоне более низких болевых порогов к электрическим и тепловым стимулам [39]. Как правило, болевой порог ниже при низком уровне леводопы и повышается после введения леводопы или после нейростимуляции (DBS), даже

Вид боли	Принципы терапии
Мышечно-скелетная	Оптимизация дофаминергической терапии, нестероидные противовоспалительные препараты и анальгетики, физиотерапия, лечебная физкультура
Дистоническая	Оптимизация дофаминергической терапии, введение ботулотоксина, ГАМКергические препараты (клоназепам), миорелаксанты, атипичные нейролептики (клозапин), нейрохирургическое лечение с применением глубокой мозговой стимуляции
Невропатическая или радикулярная	Применение антидепрессантов и противосудорожных препаратов (дулоксетин, прегабалин)
Центральная или первичная	Оптимизация дофаминергической терапии, применение антидепрессантов, противосудорожных препаратов (дулоксетин, прегабалин), бензодиазепинов, атипичных нейролептиков (клозапин), опиатов
Акатизия	Оптимизация дофаминергической терапии, атипичные нейролептики (клозапин)

без связи с улучшением двигательных функций. Таким образом, подтверждается, что боль у этих пациентов не может быть только следствием двигательных симптомов.

Кроме гипофункции стриатума, предполагаются и другие механизмы развития БПП [40]: потеря норадренергических и серотонинергических нейронов голубого пятна и ядер шва (которая может быть даже более выражена в черной субстанции) и потеря нервных волокон и телец Мейснера (подтип механорецепторов) в эпидермисе кожи [41]. Голубое пятно, гигантоклеточное ядро и ядра шва вместе с околосинаптическим серым веществом и парабрахсиальным ядром играют важную роль в модуляции спинальной ноцицептивной передачи, например подавлении болевых стимулов, идущих от нейронов задних рогов. Нарушения в этих регионах, ингибирующие боль, могут приводить к увеличению интенсивности болевых ощущений [42]. Дегенерация периферических болевых рецепторов характерна для хронических болевых синдромов, например фибромиалгии. Среди периферических механизмов развития БПП предполагается также периферическая деафферентация [43].

Различные клинические характеристики, переменная взаимосвязь с двигательными симптомами и неоднозначный ответ на терапию дофаминергическими препаратами свидетельствуют о том, что БПП имеет сложный комплексный механизм развития, включающий поражение как ЦНС, так и периферической нервной системы, как влияние двигательных симптомов, так и нейродегенерацию областей мозга, ответственных за центральные механизмы боли.

Терапия БПП зависит от вида боли и связи БС с приемом дофаминергических препаратов. Основные терапевтические подходы изложены в табл. 2.

При лечении двигательных проявлений БП наиболее эффективными и широко используемыми являются препараты, содержащие леводопу. К сожалению, через несколько лет их использования у многих пациентов развиваются осложнения – двигательные флуктуации и дискинезии, связанные с колебаниями концентрации экзогенной леводопы в крови и с пульсовым стимулированием дофаминовых рецепторов. Кроме двигательных, могут появляться и немоторные флуктуации: психоневрологические, вегетативные и сенсорные [9, 44]. Большинство немоторных флуктуаций возникает вместе с моторными в off-период, при истощении действия дозы леводопы, и коррекция дофаминергической терапии (более дробный прием леводопы, при необходимости – увеличение общей суточной дозы, назначение препаратов леводопы пролонгированного действия, назначение агонистов дофаминовых рецепторов) приводит к снижению выраженности или исчезновению данных нежелательных явлений. Ряд немоторных флуктуаций, такие как возбуждение, психоз, профузное потоотделение и боль, могут возникать на пике дозы леводопы. В данном случае боль скорее связана с произвольными движениями (дискинезиями), чем с повышенным уровнем дофамина в крови, и терапия

должна быть направлена на устранение гиперкинеза. Предполагается также, что колебание сенсорных симптомов может возникать из-за недостаточности первичных соматосенсорных механизмов [45]. В настоящее время на поздних стадиях БП с выраженными флуктуациями и феноменом истощения дозы применяются инфузионные препараты леводопы (Дуодоп), которые вводятся через гастростому и обеспечивают постоянное поступление вещества в организм, предотвращая тем самым колебания симптоматики.

Клинические характеристики болей off-периода мало изучены, доказано, что пациенты с данным видом боли имеют более грубые аффективные и мотивационные нарушения, что еще раз подтверждает гипотезу дофаминергической дисфункции в мезокортиколимбическом пути.

В последние годы немоторные проявления БП привлекают все большее внимание исследователей и врачей. Одним из таких симптомов является боль. Боль присутствует на всех стадиях БП, может предшествовать ее моторным проявлениям и на любой стадии сильно снижает качество жизни пациентов. Возникновение боли может быть связано с off-периодами и истощением дозы леводопы, она может возникать на пике дозы или вообще не зависеть от приема дофаминергических средств. На сегодняшний день мы не имеем полного понимания патогенеза БПП, их четкого клинического описания, общепринятой классификации и стандартизированного подхода к терапии, все эти вопросы требуют дальнейшего изучения.

Литература/References

1. Воробьева О.В., Пилипович А.А. Болезнь Паркинсона в фокусе внимания врача общей практики. Вестн. семейной медицины. 2011; 3: 34–9. / Vorob'eva O.V., Pilipovich A.A. Bolezn' Parkinsona v fokuse vnimaniia vracha obshchei praktiki. Vestn. semeinoi meditsiny. 2011; 3: 34–9. [in Russian]
2. Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. 3-е изд., М.: МЕДпресс-информ, 2012. / Levin O.S., Fedorova N.V. Bolezn' Parkinsona. 3-e izd., M.: MEDpress-inform, 2012. [in Russian]
3. Голубев В.Л., Пилипович А.А. Терминальные стадии болезни Паркинсона. Лечение нервных болезней. 2008; 1: 3–11. / Golubev V.L., Pilipovich A.A. Terminal'nye stadii bolezni Parkinsona. Lechenie nervnykh boleznei. 2008; 1: 3–11. [in Russian]
4. Hely MA, Reid WG, Adena MA et al. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. Mov Disord 2008; 6: 837–44.
5. Пилипович А.А. Болезнь Паркинсона: характеристика, симптомы, фармакотерапия. Новая аптека. 2009; 9: 26–30. / Pilipovich A.A. Bolezn' Parkinsona: kharakteristika, simptomiy, farmakoterapiya. Novaia apteka. 2009; 9: 26–30. [in Russian]
6. Ziemssen T, Reichmann H. Treatment of dysautonomia in extrapyramidal disorders. Ther Adv Neurol Disord 2010; 1: 53–67.
7. Buzas B, Max MB. Pain in Parkinson disease. Neurology 2004; 62: 2156–7.
8. Lee MA, Walker RW, Hildreth TG et al. A survey of pain in idiopathic Parkinson's disease. J Pain Symptom Manage 2006; 32: 462–9.
9. Skogar O, Lolk J. Pain management in patients with Parkinson's disease: challenges and solutions. J Multidiscip Healthc 2016; 9: 469–79.
10. Nègre-Pagès L, Regragui W, Bouhassira D et al. Chronic pain in Parkinson's disease: the cross-sectional French DoPaMiPsurvey. Mov Disord 2008; 10: 1361–9.
11. Lee MA, Walker RW, Hildreth TJ, Prentice WM. A survey of pain in idiopathic Parkinson's disease. J Pain Symptom Manage 2006; 5: 462–9.

12. Defazio G, Berardelli A, Fabbrini G et al. Pain as a nonmotor symptom of Parkinson disease: evidence from a case-control study. *Arch Neurol* 2008; 9: 1191–4.
13. Beiske AG, Loge JH, Rønningen A, Svensson E. Pain in Parkinson's disease: Prevalence and characteristics. *Pain* 2009; 141 (1–2): 173–7.
14. Lin XJ, Yu N, Lin XG et al. A clinical survey of pain in Parkinson's disease in Eastern China. *Int Psychogeriatr* 2016; 2: 283–9.
15. Wasner G, Deuschl G. Pains in Parkinson disease – many syndromes under one umbrella. *Nat Rev Neurol* 2012; 5: 284–94.
16. Махнев С.О., Левин О.С. Хронические болевые синдромы при болезни Паркинсона. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2013; 8 (2). / Makhnev S.O., Levin O.S. Khronicheskie boleвыe sindromы pri bolezni Parkinsona. *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2013; 8 (2). [in Russian]
17. Burke AL, Mathias JL, Denson LA. Psychological functioning of people living with chronic pain: a meta-analytic review. *Br J Clin Psychol* 2015; 3: 345–60.
18. Fil A, Cano-de-la-Cuerda R, Muñoz-Hellín E et al. Pain in Parkinson disease: a review of the literature. *Parkinsonism Relat Disord* 2013; 3: 285–94.
19. Defazio G, Gigante A, Mancino P, Tinazzi M. The epidemiology of pain in Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)* 2013; 4: 583–6.
20. Zhang LM, Chen YQ, Li WJ et al. Association between mutations of SCN9A gene and pain related to Parkinsonism. 2013; 1: 17–20.
21. Greenbaum L, Tegeder I, Barhum Y et al. Contribution of genetic variants to pain susceptibility in Parkinson disease. *Eur J Pain* 2012; 9: 1243–50.
22. Пилипович А. Депрессия при болезни Паркинсона. *Врач*. 2012; 9: 60–5. / Pilipovich A. Depressiia pri bolezni Parkinsona. *Vrach*. 2012; 9: 60–5. [in Russian]
23. De Sales Coriolano MDGW, de Siqueira Balbino JM, da Silva BRV et al. Pain characterization in patients with Parkinson's disease. *Revista Dor* 2014; 2: 78–82.
24. Ford B. Pain in Parkinson's disease. *Clin Neurosci* 1998; 2: 63–72.
25. Young Blood MR, Ferro MM, Munhoz RP et al. Classification and Characteristics of Pain Associated with Parkinson's Disease. *Parkinsons Dis* 2016; 6067132.
26. Ford B. Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25 (Suppl. 1): 98–103.
27. Cury RG, Galhardoni R, Fonoff ET et al. Effects of deep brain stimulation on pain and other nonmotor symptoms in Parkinson disease. *Neurology* 2014; 16: 1403–9.
28. Ford B, Louis ED, Greene P, Fahn S. Oral and genital pain syndromes in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1996; 4: 421–6.
29. Factor SA, Weiner WJ, editors. *Parkinson's Disease: Diagnosis and Clinical Management*. New York: Demos Medical Publishing, 2002.
30. Jancovic J, Nour F. Respiratory dyskinesias in Parkinson's disease. *Neurology* 1986; 36: 303–4.
31. Halliday GH, Barker RA, Rowe DB. *Non-dopamine lesions in Parkinson's disease*. Oxford University Press, 2011.
32. Javoy-Agid F, Agid Y. Is the mesocortical dopaminergic system involved in Parkinson disease? *Neurology* 1980; 12: 1326–30.
33. Rana AQ, Siddiqui I, Mosabbir A et al. Association of pain, Parkinson's disease, and restless legs syndrome. *J Neurol Sci* 2013; 327 (1–2): 32–4.
34. Letro GH, Quagliato EMAB, Viana MA. Pain in Parkinson's Disease. *Arq Neuropsiquiatr* 2009; 67: 585–90.
35. Brefel-Courbon C, Payoux P, Thalamas C et al. Effect of levodopa on pain threshold in Parkinson's disease: a clinical and positron emission tomography study. *Mov Disord* 2005; 12: 1557–63.
36. Juri C, Rodriguez-Oroz M, Obeso JA. The pathophysiological basis of sensory disturbances in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2010; 289 (1–2): 60–5.
37. Schestatsky P, Kumru H, Valls-Solà J et al. Neurophysiologic study of central pain in patients with Parkinson disease. *Neurology* 2007; 23: 2162–9.
38. Tison F, Wenning GK, Volonte MA et al. Pain in multiple system atrophy. *J Neurol* 1996; 2: 153–6.
39. Mylius V, Engau I, Teepker M et al. Pain sensitivity and descending inhibition of pain in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 1: 24–8.
40. Conte A, Khan N, Defazio G et al. Pathophysiology of somatosensory abnormalities in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2013; 9 (12): 687–97.
41. Nolano M, Provitara V, Estraneo A et al. Sensory deficit in Parkinson's disease: evidence of a cutaneous denervation. *Brain* 2008; 131 (Pt 7): 1903–11.
42. Scherder E, Wolters E, Polman C et al. Pain in Parkinson's disease and multiple sclerosis: its relation to the medial and lateral pain systems. *Neurosci Biobehav Rev* 2005; 7: 1047–56.
43. Бобков А.В. Особенности болевого синдрома и полиневропатии при болезни Паркинсона. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.: 2014. / Bobkov A.V. Osobennosti boleвого sindroma i polinevropatii pri bolezni Parkinsona. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. SPb.: 2014. [in Russian]
44. Storch A, Schneider CB, Wolz M et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson disease: severity and correlation with motor complications. *Neurology* 2013; 80 (9): 800–9.
45. Aquino CC, Fox SH. Clinical spectrum of levodopa-induced complications. *Mov Disord* 2015; 1: 80–9.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Пилипович Анна Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. нервных болезней ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: aapilipovich@mail.ru

Влияние симптоматических препаратов замедленного действия на прогрессирование остеоартрита коленных суставов (5-летнее проспективное исследование)

Н.Г.Кашеварова[✉], Л.И.Алексеева, Е.А.Таскина, А.В.Смирнов

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

[✉]nat-kash@yandex.ru

Лечение остеоартрита направлено как на симптомы болезни (уменьшение боли, воспаления, улучшение функционального состояния), так и на замедление прогрессирования и улучшение качества жизни больных. Симптоматическое воздействие достигается комбинацией нефармакологических и фармакологических методов лечения, изложенных в многочисленных рекомендациях. В настоящее время получено достаточное количество доказательств, что симптоматические препараты замедленного действия обладают противовоспалительным, обезболивающим и структурно-модифицирующим эффектами.

Ключевые слова: симптоматические препараты замедленного действия, хондроитин сульфат, глюкозамин гидрохлорид, остеоартрит коленных суставов, факторы риска прогрессирования.

Для цитирования: Кашеварова Н.Г., Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Смирнов А.В. Влияние симптоматических препаратов замедленного действия на прогрессирование остеоартрита коленных суставов (5-летнее проспективное исследование). Consilium Medicum. 2017; 19 (2): 123–128.

Original research

The effect of symptomatic delayed-action drugs on the progression of osteoarthritis of the knee joints (a 5-year prospective study)

N.G.Kashevarova[✉], L.I.Alekseeva, E.A.Taskina, A.V.Smirnov

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

[✉]nat-kash@yandex.ru

Abstract

Treatment of osteoarthritis is aimed both at the symptoms of the disease (reducing pain, inflammation, improving the functional state), and slowing the progression and improving the quality of life of patients. Symptomatic effects are achieved by a combination of non-pharmacological and pharmacological treatments set out in numerous recommendations. At present, sufficient evidence has been obtained that symptomatic delayed-acting drugs have anti-inflammatory, analgesic and structural-modifying effects.

Key words: symptomatic preparations of delayed action, chondroitin sulfate, glucosamine hydrochloride, osteoarthritis of knee joints, risk factors for progression.

For citation: Kashevarova N.G., Alekseeva L.I., Taskina E.A., Smirnov A.V. The effect of symptomatic delayed-action drugs on the progression of osteoarthritis of the knee joints (a 5-year prospective study). Consilium Medicum. 2017; 19 (2): 123–128.

Введение

Остеоартрит (ОА) является наиболее распространенной формой поражения суставов и занимает лидирующее место среди всех болезней костно-мышечной системы [1]. По данным официальной статистики, с 2000 по 2010 г. в Российской Федерации число больных ОА увеличилось более чем в 2 раза. Каждый год диагноз ОА впервые устанавливается более 600 тыс. пациентов, но и эти данные не отражают истинную распространенность заболевания, поскольку не все больные обращаются за помощью в лечебно-профилактические учреждения. С учетом высокой распространенности ОА особый интерес представляет изучение факторов риска (ФР) прогрессирования ОА, особенно на ранних стадиях, с целью прогнозирования течения заболевания и выделения групп больных с более быстрым прогрессированием болезни для проведения профилактических и адекватных лечебных мероприятий.

Патологические изменения, наблюдаемые при ОА, включают дегградацию суставного хряща, утолщение субхондральной кости, образование остеофитов (ОФ), воспаление синовиальной оболочки, повреждение связок, менисков и суставной капсулы, которые прогрессируют с течением времени, приводя к хронической боли, скованности, деформации и ограничению физической функции. Для выявления структурных изменений в суставе используются следующие методы исследования: ультразвуковое (УЗИ), рентгенографическое и магнитно-резонансная то-

мография (МРТ). Комплексное клинико-инструментальное обследование больных представляется перспективным направлением в улучшении качества диагностики, оценке прогноза болезни и выборе тактики дальнейшего ведения больного. Основными целями терапии являются: уменьшение боли, подавление воспаления, снижение риска поражения новых суставов, предотвращение развития деформаций, улучшение качества жизни больного и как результат – замедление прогрессирования заболевания.

Цель – оценить влияние симптоматических препаратов замедленного действия – хондроитин сульфат (ХС) + глюкозамин гидрохлорид (ГГ) на прогрессирование (увеличение рентгенологической стадии) ОА коленных суставов за 5-летний период наблюдения.

Материалы и методы

В исследование включены 110 женщин в возрасте от 42 до 80 лет (средний возраст 59,11±8,95 года) с первичным ОА коленных суставов, обследованных в ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой». Диагноз ОА соответствовал критериям American College of Rheumatology (ACR – Американская коллегия ревматологов) [2]. Через 5 лет проведено повторное обследование.

Клиническая характеристика больных, обследованных в 2004–2006 гг., представлена в табл. 1.

Средний возраст обследованных больных составил 59,11±8,95 года (от 42 до 80 лет), средняя длительность за-

Таблица 1. Характеристика больных, обследованных в 2004–2006 гг.	
Параметры	Больные, обследованные в 2004–2006 гг.
Пол женский, n	110
Средний возраст, лет (M±δ)	59,11±8,95
Средний возраст начала боли в суставах, лет (M±δ)	47,28±10,93
Средняя длительность заболевания, годы (M±δ)	12,2±10,28
<i>Длительность болезни, n (%)</i>	
до 5 лет включительно	52 (47,3%)
от 5 до 10 лет включительно	10 (9,1%)
более 10 лет	48 (43,6%)
Средняя боль в коленных суставах при ходьбе, ВАШ (M±δ)	59,16±18,84
<i>Боль в коленных суставах по ВАШ, n (%)</i>	
сильная – более 70 мм	17 (15,5%)
умеренная – 40–70 мм	53 (48,1%)
слабая – менее 40 мм	40 (36,4%)
Средний ИМТ, кг/м ² (M±δ)	31,50±5,91
<i>ИМТ, n (%)</i>	
≤25 кг/м ²	14 (12,7%)
>25–30 кг/м ²	32 (29,1%)
>30 кг/м ²	64 (58,2%)
ОА суставов кистей, n (%)	60 (54,5%)
Узелки Гебердена, n (%)	60 (54,5%)
Узелки Бушара, n (%)	18 (30%)
ОА тазобедренных суставов, n (%)	84 (76,4%)
Деформация коленных суставов, n (%)	50 (45,5%)
Варусная деформация коленных суставов, n (%)	26 (23,6%)
Вальгусная деформация коленных суставов, n (%)	8 (7,3%)
<i>Стадии гонартроза, n (%)</i>	
I	33 (30%)
II	46 (41,8%)
III	26 (23,7%)
IV	5 (4,5%)
Артериальная гипертензия, n (%)	62 (56,9%)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	39 (35,8%)
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, n (%)	24 (21,8%)
Сахарный диабет, n (%)	16 (14,7%)
Примечание. M – среднее значение, δ – стандартное отклонение, n – число обследованных больных.	

заболевания 12,2±10,38 года (от 1 до 46 лет). Длительность ОА до 5 лет включительно отмечалась у 52 больных (47,3%), от 5 до 10 лет включительно – у 10 больных (9,1%) и более 10 лет – у 48 больных (43,6%). Возраст начала боли в суставах составил от 25 до 70 лет (среднее значение 47,3±10,93). Среди обследованных преобладали пациентки с избыточной массой тела: средний индекс массы тела (ИМТ) составил 31,50±5,91 кг/м². Значения ИМТ>30 кг/м² отмечались у подавляющего числа больных – 64 (58,2%), показатель ИМТ>25–30 кг/м² встречался у 32 больных (29,1%) и нормальный ИМТ≤25 кг/м² был выявлен у 14 (12,7%).

Интенсивность боли в коленных суставах при ходьбе оценивалась по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) от 0 до 100 мм. Среднее значение боли составило 59,16±18,84 мм. Сильную боль в коленных суставах (>70 мм по ВАШ) ис-

пытывали 17 больных (15,5%), умеренную (от 40 до 70 мм) – 53 (48,1%), слабую (<40 мм) – 40 (36,4%).

ОА суставов кистей был выявлен у 60 больных – 54,5%, у всех пациентов наблюдались узелки Гебердена (54,5%) и у 18 из них (30%) – узелки Бушара. ОА тазобедренных суставов был диагностирован у 84 (76,4%) больных. Генерализованный ОА с поражением суставов кистей, коленных и тазобедренных суставов отмечался у 50 больных (45,5%). Варусная деформация коленных суставов была выявлена у 26 (23,7%) больных, вальгусная – у 8 (7,3%). Деформация коленных суставов (за счет воспалительных и пролиферативных явлений) наблюдалась у 50 больных (45,5%).

При рентгенографии коленных суставов были выявлены все стадии гонартроза (по Келлгрону–Лоуренсу): I стадия наблюдалась у 33 (30%) больных, IV стадия – у 5 (4,5%), II и III стадии были выявлены у подавляющего большинства пациентов – 72 (65,5%).

Из сопутствующих заболеваний наиболее часто встречались артериальная гипертензия – 62 больных (56,4%), ишемическая болезнь сердца – 39 (35,5%), сахарный диабет – 16 (14,5%) и язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе – 24 (21,8%).

Методы обследования

- Клинический.** На каждого больного заполнялась индивидуальная карта, включающая в себя: антропометрические данные (рост, масса тела, ИМТ), данные анамнеза, клинического осмотра, оценку боли в коленных суставах по ВАШ – от 0 до 100 мм, суставной статус, сопутствующие заболевания. Учитывалось лечение симптоматическими препаратами замедленного действия: больные, которые принимали комбинированную терапию ХС и ГГ более 6 мес в год в течение 5 лет, были отнесены к группе получавших лечение. Также учитывалась сочетанная терапия ХС и ГГ с внутрисуставными введениями препаратов гиалуроновой кислоты – ГК (1 курс лечения и более).
- Рентгенография коленных суставов.** Стадия гонартроза определялась по классификации Келлгрена–Лоуренса (1957 г.) с учетом ширины суставной щели, выраженности субхондрального остеосклероза и размера ОФ на краях суставных поверхностей костей [3]. Увеличение рентгенологической стадии за 5 лет наблюдения было расценено как прогрессирование гонартроза.
- УЗИ коленных суставов.** Сканирование проводилось по передней, задней и боковой поверхностям коленного сустава в продольном и поперечном сечениях. Определялась площадь супрапателлярного заворота, наличие жидкости в заворотах сустава, толщина синовиальной оболочки, наличие ОФ на краях суставных поверхностей костей, толщина суставного хряща на мышцах бедренных костей в передних и задних отделах, однородность и контур суставного хряща, наличие кист Бейкера и диаметр теносиновиита полуперепончатых мышц.
- МРТ коленных суставов.** Оценка МР-томографических изменений в коленных суставах проведена по балльной системе согласно методике WORMS [4].

При включении пациентов в исследование всем больным проводилось клиническое и инструментальное обследование обоих коленных суставов. Через 5 лет наблюдения прогрессирование ОА коленных суставов оценивалось по целевому коленному суставу, наиболее болезненному на момент включения.

Результаты исследования

Через 5 лет 110 больных ОА коленных суставов прошли повторное обследование. За 5-летний период наблюдения средняя интенсивность боли в коленных суставах при ходьбе возросла с 59,16±18,84 до 63,38±16,99 мм за счет

Параметры (M±δ)	1-е исследование			2-е исследование		
	группа 1 (n=70)	группа 2 (n=40)	p	группа 1 (n=70)	группа 2 (n=40)	p
Средний возраст, лет	59,2±9,49	59,0±8,03	нд	63,4±9,55	63,4±8,06	нд
Средняя длительность заболевания, годы	11,1±10,58	13,7±9,95	нд	15,4±10,5	18,2±10,1	нд
Средний ИМТ, кг/см ²	30,5±5,63	33,2±6,05	0,021	31,6±5,4	34,2±6,24	0,024
Интенсивность боли в коленных суставах при ходьбе, ВАШ	55,1±18,24	66,2±17,9	0,003	58,4±13,3	72,1±19,3	0,001

Примечание. Нд – нет достоверности.

Параметры	1-е исследование			2-е исследование		
	группа 1 (n=70)	группа 2 (n=40)	p	группа 1 (n=70)	группа 2 (n=40)	p
Рентгенография: ОФ большеберцовой кости (медиальные), мм Ме (25–75%)	0,5 (0–2)	1 (0,1–3,7)	0,045	1 (0–2)	2 (0,5–5)	0,013
УЗИ: синовит, n (%)	13 (18,6%)	20 (50%)	0,002	24 (34,3%)	25 (62,5%)	0,004
МРТ: ОКМ в медиальных отделах бедренной и большеберцовой костей	21,4%	65%	0,001	20%	70%	0,001
	27,1%	72,5%	0,001	24,3%	80%	0,001
<i>МРТ: повреждение медиального мениска (баллы), n (%):</i>						
1–3 – минимальные	47,1%	40%	нд	50%	42,5%	нд
4–6 – серьезные	24,3%	52,5%	0,003	24,3%	55%	0,003

Примечание. Ме – медиана, 25% – процентиль, 75% – процентиль.

Параметры, n (%)	1-я группа (без прогрессирования), n=70	2-я группа (прогрессирование), n=40	p
Прием комбинированной терапии ХС и ГГ (более 6 мес в году в течение 5 лет)	52 (74,3%)	17 (42,5%)	0,001*
Прием комбинированной терапии ХС и ГГ + внутрисуставное введение препаратов ГК (1 курс и более)	34 (48,6%)	8 (20%)	0,003**

*Критерий χ^2 по Пирсону – 11, нет ячеек с ожидаемой частотой менее 5, минимальная ожидаемая частота – 14,91; **критерий χ^2 по Пирсону – 8,80, нет ячеек с ожидаемой частотой менее 5, минимальная ожидаемая частота – 15,27.

увеличения числа больных с сильной и умеренной болью на 5,4 и 17,4% (с 48,1 до 65,5%, $p < 0,007$) соответственно и уменьшения числа пациентов со слабыми болями в суставах с 36,4 до 13,6%, $p < 0,001$.

За 5-летний период наблюдения прогрессирование ОА коленных суставов (увеличение рентгенологической стадии по Келлгрену–Лоуренсу) было отмечено у 40 больных, у 70 – стадия заболевания осталась прежней (рис. 1). Так, из 33 больных с I рентгенологической стадией через 5 лет наблюдения данная стадия сохранилась у 21 (63,7%), у 11 (33,3%) наблюдалось прогрессирование до II стадии, у 1 (3%) пациентки – до III стадии. II рентгенологическая стадия изначально наблюдалась у 46 больных, из них у 14 (30,4%) наблюдалось увеличение до III стадии, а у 32 (69,6%) стадия осталась прежней. III стадия при повторном обследовании сохранилась у 12 (46,2%) пациенток из 26 больных, а у 14 (53,8%) выявлено увеличение до IV стадии. За период наблюдения отмечены достоверное уменьшение пациентов с I рентгенологической стадией ($p < 0,04$) и увеличение больных с IV стадией ($p < 0,004$).

Выявленные изменения дали нам возможность разделить всех пациентов на две группы: с прогрессированием (2-я группа) и без прогрессирования рентгенологической стадии (1-я группа) с целью выделения ФР, способствующих прогрессированию заболевания. Сравнительная клиническая характеристика больных представлена в табл. 2.

Пациенты двух групп не различались по возрасту и длительности заболевания. Однако у больных в группе с прогрессированием ОА по сравнению с группой 1 отмечались

достоверно более высокий ИМТ и более интенсивная боль в коленных суставах при ходьбе. Через 5 лет наблюдения достоверные различия между группами по этим параметрам сохранялись. Динамика параметров комплексного инструментального обследования представлена в табл. 3.

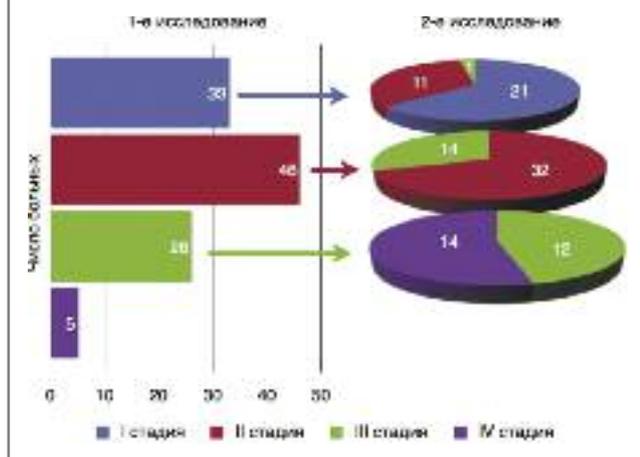
В группе с прогрессированием при 1-м исследовании достоверно чаще определялись большие ОФ в медиальных отделах большеберцовой кости при рентгенографии коленных суставов, синовит при УЗИ, отек костного мозга (ОКМ) в медиальных отделах бедренной и большеберцовой костей и серьезные повреждения медиального мениска при МРТ коленных суставов. При повторном обследовании эти достоверные различия между группами сохранялись.

Таким образом, на основании полученных данных мы выявили следующие ФР, ассоциированные с прогрессированием ОА, к которым относятся: высокий ИМТ, интенсивная боль в коленных суставах при ходьбе, наличие ОФ в медиальных отделах большеберцовой кости, синовита, ОКМ в медиальных отделах бедренной и большеберцовой костей и серьезное повреждение медиального мениска.

Также мы провели сравнительную оценку терапии между группами (табл. 4).

При анализе проводимой терапии мы выявили, что подавляющее число пациентов из группы без прогрессирования ОА принимали комбинированную терапию ХС и ГГ (в основном пациенты принимала препарат Терафлекс®) более 6 мес в году в течение 5 лет – 74,3% (n=52), в то время как в группе прогрессирования число таких больных со-

Рис. 1. Рентгенологическое прогрессирование ОА коленных суставов за 5 лет наблюдения.



ставило только 42,5% ($n=17$), различия между группами были достоверными ($p=0,001$). Частота комбинированной терапии ХС и ГГ и внутрисуставного введения препаратов ГК тоже была выше в группе без прогрессирования заболевания: 48,6% ($n=34$) против 20% ($n=8$) соответственно, $p=0,002$.

Таким образом, комбинированная терапия ХС и ГГ с препаратами ГК почти в 2 раза снижает риск прогрессирования ОА коленных суставов (относительный риск 1,75, 95% доверительный интервал – ДИ 1,19–2,57, $p=0,001$).

Для выделения основных ФР, влияющих на прогрессирование, мы провели корреляционный анализ. Факторы, которые наиболее сильно коррелировали с рентгенологическим прогрессированием гонартроза и в наименьшей степени друг с другом, были включены в дискриминантный анализ, который проводился пошаговым методом с постепенным исключением факторов, имевших незначительное влияние или низкую достоверность. Учитывая, что синовит и ОКМ сильно коррелировали с болью, мы построили 2 модели, в одну была включена интенсивная боль, а в другую – синовит и ОКМ. Первая модель продемонстрировала более низкую точность прогноза (чувствительность – 50%, специфичность – 79%). Вторая модель показала, что основными факторами, определяющими риск прогрессирования ОА, являются: ИМТ, синовит, ОКМ, а прием ХС и ГГ и использование препаратов ГК были выделены как факторы, позитивно влияющие на прогрессирование ОА. Данные переменные, включенные в модель, обусловили высокую точность прогноза прогрессирования ОА коленных суставов: чувствительность модели составила 75%, специфичность – 78% (табл. 5).

Точность прогнозирования с использованием этих переменных составила 77,3%. Значения дискриминантной функции 0,743 и более соответствуют прогрессированию ОА, а значения менее 0,743 – отсутствию прогрессирования. Полученные данные позволяют прогнозировать прогрессирование ОА у конкретного больного.

Для уточнения прогноза прогрессирования ОА, а также для иллюстрации предсказательной способности факторов, вошедших в многофакторную модель в ходе дискриминантного анализа, была построена ROC-кривая (рис. 2). Площадь под ROC-кривой отражает точность прогноза и составляет в используемой модели 0,866 (интервал 0,8–0,9 соответствует очень хорошему качеству модели), 95% ДИ соответствует значениям площади, принадлежащим диапазону от 0,797 до 0,934.

Обсуждение результатов

В результате проведенного исследования мы выделили факторы, ассоциированные с риском прогрессирования

Рис. 2. ROC-кривая соотношения чувствительность/специфичность прогноза прогрессирования ОА коленных суставов (площадь под кривой = 0,866).

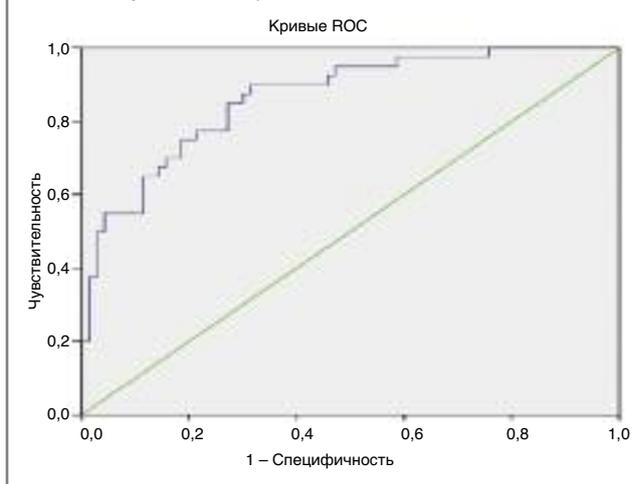


Таблица 5. ФР прогрессирования ОА коленных суставов (коэффициенты дискриминантной функции)

Факторы	Коэффициенты функции
ИМТ больных, кг/м ²	0,02
Синовит УЗИ (да, нет)	0,7
ОКМ в медиальных отделах большеберцовой кости (да, нет)	1,7
Прием ХС и ГГ (да, нет)	-0,54
Использование препаратов ГК (да, нет)	-0,7
Константа	0,743

ОА коленных суставов: высокий ИМТ, интенсивная боль в коленных суставах, синовит, ОКМ в медиальных отделах бедренной и большеберцовой костей. В модель вошли и такие показатели, как прием комбинированной терапии ХС и ГГ и использование препаратов ГК, которые значимо отрицательно коррелировали со стадией гонартроза (-0,46 и -0,42, $p<0,01$, соответственно). Большинство больных из группы без прогрессирования ОА принимали комбинированную терапию ХС и ГГ более 6 мес в году – 74,3%, в то время как в группе прогрессирования гонартроза число таких больных составило только 42,5% ($p=0,001$). Частота внутрисуставного введения препаратов ГК тоже была выше в группе без прогрессирования: 48,6% против 20% соответственно; $p=0,003$.

Наши данные согласуются с работами отечественных и зарубежных авторов. Так, в работе М.С.Светловой было показано, что рентгенологическое прогрессирование ОА на фоне длительной терапии симптоматическими препаратами замедленного действия (SYSADOA – Symptomatic Slow-Acting Drugs in Osteoarthritis), в частности препаратом Терафлекс®, протекало гораздо медленнее, чем в контрольной группе. Изменение рентгенологической стадии на одну и более через 3 года наблюдения было выявлено у 24,1% больных в группе принимавших Терафлекс® и у 32,7% пациентов в группе контроля; $p<0,05$ [5]. В исследовании J.Pelletier и соавт. также продемонстрирована меньшая потеря объема хряща у больных при приеме комбинации ХС и ГГ через 24 мес наблюдения по данным МРТ по сравнению с пациентами, не принимавшими данную терапию. Авторы заключили, что комбинация ХС и ГГ замедляет прогрессирование ОА, т.е. обладает структурно-модифицирующим эффектом, действие ее было подтверждено с помощью МРТ, не определялось при рентгенографической оценке [6]. Похожие данные были получены и в двойном слепом рандомизированном плацебо-контроли-

руемом исследовании M.Fransen и соавт. При комбинированном применении ХС и ГГ в суточных дозах 800 мг и 1500 мг соответственно через 2 года отмечено достоверное замедление прогрессирования ОА коленного сустава. Стоит отметить, что применение монопрепаратов ХС и ГГ не привело к подобному эффекту [7].

Кроме того, имеются данные, что комбинация ХС и ГГ в суточных дозах 1200 мг и 1500 мг соответственно имеет одинаковую эффективность с целекоксибом после 6 мес лечения больных ОА коленных суставов с умеренными или сильными болями в суставах, что говорит о хорошем симптоматическом действии препарата и возможной отмене нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при длительном приеме [8]. Эффективность аналогичных доз ХС и ГГ доказана и в работах отечественных авторов у пациентов с гонартрозом I–II стадии при длительном применении препарата Терафлекс® [9]. Вместе с тем следует признать, что действие препаратов группы SYSADOA развивается постепенно, в то время как при обострении ОА необходимо как можно быстрее купировать симптоматику. В связи с этим представляется рациональным использовать комбинацию НПВП с SYSADOA, поскольку при постепенном развитии симптомомодифицирующего действия SYSADOA отмена НПВП может происходить практически безболезненно для пациентов. В практике применяется комбинированный препарат – Терафлекс® Адванс, сочетающий в себе ХС, глюкозамин и ибупрофен, который подтвердил свою эффективность в ряде исследований [10, 11]. Так, в исследовании 198 пациентов с гонартрозом I–III стадии Терафлекс® Адванс способствовал выраженному снижению болевого синдрома и обладал эффектом последствия [10]. Изучение клинической эффективности препарата Терафлекс® Адванс у пациентов с неврологическими проявлениями поясничного остеохондроза позволило в 1,7 раз снизить выраженность болевого синдрома, а также уменьшить вертеброневрологическую симптоматику и улучшить качество жизни [11].

При сравнении больных с ОА коленных суставов, которым вводились препараты ГК (основная группа) по сравнению с плацебо (группа контроля), также были получены достоверные различия между группами. Так, при оценке 78 больных с ОА коленных суставов через 2 года наблюдения в основной группе отмечалось достоверное снижение скорости уменьшения объема хряща в медиальных и латеральных отделах большеберцовой кости ($p=0,001$) [12]. В других исследованиях тоже подтверждено протективное влияние препаратов ГК на различные показатели деградаци хряща, определяемые с помощью артроскопии [13, 14].

Таким образом, в результате проведенного исследования мы выделили факторы, ассоциированные с риском прогрессирования ОА коленных суставов: высокий ИМТ, синовит, ОКМ в медиальных отделах бедренной и большеберцовой костей. Кроме того, в модель вошли такие показатели, как прием комбинированной терапии ХС и ГГ и использование препаратов ГК, которые значимо отрицательно коррелировали со стадией ОА ($-0,46$ и $-0,42$, $p<0,01$, соответственно).

Заключение

Прием комбинированной терапии ХС и ГГ (не менее 6 мес в году в течение 5 лет) почти в 2 раза снижает риск прогрессирования ОА коленных суставов (относительный риск 1,75, 95% ДИ 1,19–2,57, $p=0,001$). Эти данные нашли подтверждение и при проведении многофакторных анализов (дискриминантный и ROC-анализов): прием ХС и ГГ является независимым фактором, замедляющим прогрессирование ОА, а повышенный ИМТ, наличие синовита, ОКМ – переменные, обуславливающие прогрессирование заболевания.

Литература/References

1. Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф. Динамика распространенности ревматических заболеваний, входящих в XIII класс МКБ-10, в популяции взрослого населения Российской Федерации за 2000–2010 гг. Научно-практическая ревматология. 2012; 3: 10–2. / Balabanova R.M., Erdes Sh.F. Dinamika rasprostranennosti revmaticheskikh za-bolevanii, vkhodiaschikh v XIII klass MKB-10, v populatsii vzroslogo naseleniia Rossiiskoi Federatsii za 2000–2010 gg. Nauchno-prakticheskaja revmatologija. 2012; 3: 10–2. [in Russian]
2. Altman R et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Arthritis Rheumatism 1986; 29 (8): 1039–49.
3. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthritis. Ann Rheumat Dis 1957; 16 (4): 494–502.
4. Peterfy CG et al. Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score (WORMS) of the knee in osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage 2004; 12 (3): 177–90.
5. Светлова М.С. Патогенетическое лечение остеоартроза коленных суставов. Соврем. ревматология. 2012; 3: 45–8. / Svetlova M.S. Patogeneticheskoe lechenie osteo-artroza kolennykh sustavov. Sovrem. revmatologija. 2012; 3: 45–8. [in Russian]
6. Martel-Pelletier J, Roubille C, Abram F et al. Data from the osteoarthritis initiative progression cohort Published Online First 13 December 2013.
7. Fransen M, Agaliotis M, Nairn L et al. Glucosamine and chondroitin for knee placebo-controlled clinical trial evaluating osteoarthritis: a double-blind randomised single and combination regimens. Ann Rheum Dis 2014; 0: 1–8. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203954.
8. Hochberg MC et al. The Multicentric Osteoarthritis inter VEntion Study with Sysadua (MOVES). MOVES Steering Committee. Osteoarthritis Cartilage 2014; 22: S7–S56.
9. Светлова М.С. Влияние длительной терапии Терафлексом на симптомы и качество жизни у больных с ранними стадиями гонартроза. Соврем. ревматология. 2010; 2: 47–53. / Svetlova M.S. Vliianie dlitel'noi terapii Terafleksom na simptomy i kachestvo zhizni u bol'nykh s rannimi stadiami gonartroza. Sovrem. revmatologija. 2010; 2: 47–53. [in Russian]
10. Поворознюк В.В. Эффективность препарата Терафлекс Адванс в лечении болевого синдрома при остеоартрозе коленных суставов. Здоров'я України. 2007; 1–3. / Povorozniuk V.V. Effektivnost' preparata Terafleks Advans v lechenii bolevoogo sindroma pri osteoartroze kolennykh sustavov. Zdorov'ia Ukrainy. 2007; 1–3. [in Russian]
11. Недзьведь Г.К., Астапенко А.В. Терафлекс адванс в лечении неврологических проявлений поясничного остеохондроза. Неврология и нейрохирургия в Беларуси. 2009; 1 (1): 48–53. / Nedz'ved' G.K., Astapenko A.V. Terafleks advans v lechenii nevrologicheskikh proiavlennii poiasnichnogo osteokhondroza. Nevrologija i neirokhirurgija v Belarusi. 2009; 1 (1): 48–53. [in Russian]
12. Wang CT et al. Therapeutic effects of hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee. A meta-analysis of randomized controlled trials. J Bone Joint Surg Am 2004; 86 (A 3): 538–45.
13. Frizziero L, Govoni E, Bacchini P. Intra-articular hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of the knee: clinical and morphological study. Clin Exp Rheumatol 1998; 16 (4): 441–9.
14. Listrat V et al. Arthroscopic evaluation of potential structure modifying activity of hyaluronan (Hyalgan) in osteoarthritis of the knee. Osteoarthritis Cartilage 1997; 5 (3): 153–60.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кашеварова Наталья Гавриловна – канд. мед. наук, врач 1-го ревматологического отделения ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой». E-mail: nat-kash@yandex.ru

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

Таскина Елена Александровна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой». E-mail: braell@mail.ru

Смирнов Александр Викторович – д-р мед. наук, зав. лаб. лучевой диагностики ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой». E-mail: smirale@mail.ru

Скелетно-мышечные боли: актуальные аспекты лечения на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи

Д.И.Трухан✉

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12

✉dmitry_trukhan@mail.ru

Разнообразный объем лечебно-диагностических манипуляций и расширение объемов медицинской помощи, в том числе и при скелетно-мышечном болевом синдроме, оказываемой врачами на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи, предполагают включение в арсенал используемых анальгетиков разных форм выпуска нестероидного противовоспалительного препарата лорноксикама.

Ключевые слова: первичная медико-санитарная помощь, скелетно-мышечные боли, компрессионные синдромы, лечение, лорноксикам, витамины группы В, Ксефокам, Келтикан комплекс.

Для цитирования: Трухан Д.И. Скелетно-мышечные боли: актуальные аспекты лечения на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. Consilium Medicum. 2017; 19 (2): 129–135.

Review

Musculoskeletal pain: actual aspects of treatment at the stage of primary medical care

D.I.Trukhan✉

Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 644099, Russian Federation, Omsk, ul. Lenina, d. 12

✉dmitry_trukhan@mail.ru

Abstract

A wide range of therapeutic and diagnostic manipulations and expansion of medical care, including musculoskeletal pain, provided by doctors at the stage of primary health care, involves the inclusion in the arsenal of analgesics used various forms of the release of the nonsteroidal anti-inflammatory drug lornoxicam.

Key words: primary healthcare, musculoskeletal pain, compression syndromes, treatment, lornoxicam, B vitamins, Xefokam, Keltikan complex.

For citation: Trukhan D.I. Musculoskeletal pain: actual aspects of treatment at the stage of primary medical care. Consilium Medicum. 2017; 19 (2): 129–135.

Первичная медико-санитарная помощь (ПМСП) является основой системы оказания медицинской помощи и проводится в амбулаторных условиях и в условиях дневного стационара. ПМСП оказывается врачами первого контакта: терапевтами, участковыми терапевтами, педиатрами, участковыми педиатрами и врачами общей практики (семейными врачами), первичная специализированная медико-санитарная помощь – врачами-специалистами. Одним из основных направлений реформирования ПМСП является переход к организации ПМСП по принципу семейного врача (врача общей практики). Это предполагает значительное расширение функций, выполняемых врачом первого контакта. Основным действующим лицом становится врач общей практики (семейный врач), оказывающий населению многопрофильную амбулаторную медицинскую помощь.

Опыт работы врачей общей практики показывает, что они берут на себя более 1/3 посещений к врачам-специалистам, соответственно уменьшая число направлений на консультации и повышая удовлетворенность пациентов в отдельных видах специализированной помощи.

Одним из самых распространенных симптомов в современной клинической практике и одной из наиболее частых причин, по которой люди обращаются за медицинской помощью, является боль.

Боль – неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с истинным или потенциальным повреждением ткани или описанное в терминах такого повреждения [1]. Боль относится к наиболее распространенным субъективным признакам заболевания и подразделяется на острую и хроническую. Под острой (преходящей) болью понимают боль, обусловленную острым заболеванием, травмой и прекращающуюся по мере выздоровления и заживления ран. Хроническая (персистирующая) боль

связана с длительно существующим патологическим процессом или посттравматическим состоянием и продолжается от 1–3 мес до нескольких лет [2, 3].

Для многих заболеваний характерна определенная схема возникновения и развития боли, которая нередко является патогномоничной. При наличии у пациента болей врач всегда должен анализировать их, учитывая следующие характеристики: начало, развитие, характер, интенсивность, локализацию, миграцию и иррадиацию, продолжительность, причины облегчения и усиления болей [4].

Наиболее часто в клинической практике встречается ноцицептивная боль, связанная с активацией периферических болевых рецепторов вследствие локального повреждения, вызванного воспалением, отеком или ишемией тканей, травмой, стойким спазмом гладких или поперечно-полосатых мышц, хирургическим вмешательством и др. [5].

Боль является междисциплинарной медицинской проблемой. Адекватное обезболивание – это не только оказание помощи при возникновении острой боли, но и предупреждение запуска патологического каскада для развития хронического болевого синдрома. Своевременное и правильное этиотропное или патогенетическое лечение в большинстве случаев способно устранить боль. Вместе с тем существуют ситуации, при которых показана симптоматическая терапия боли: при выраженном болевом синдроме, требующем немедленного лечения, или в случаях, когда причину боли устранить невозможно [2, 3, 5].

Скелетно-мышечная боль составляет около 1/3 от всех острых и хронических болевых синдромов и является одной из наиболее частых причин обращения пациентов за помощью к специалистам разного профиля. Локализация скелетно-мышечных болевых синдромов разнообразна, однако к преимущественной локализации относятся поясничный и крестцовый отделы позвоночника, голени, надплечья

и шея. Почти у 1/2 пациентов скелетно-мышечные боли возникают сразу в нескольких областях одновременно [6].

К факторам риска возникновения скелетно-мышечных болевых синдромов относится возраст, тяжелый физический труд (особенно сопровождающийся длительными статическими нагрузками, поворотами туловища, подъемом тяжестей и вибрацией), психосоциальные аспекты (монотонная работа, неудовлетворительные условия труда), депрессия, ожирение, курение и наркомания, тяжелый сколиоз, частые головные боли в анамнезе. Риск возникновения болей в спине также зависит от антропометрического статуса (рост, телосложение), разницы длины ног, изменений осанки в виде усиления кифоза, лордоза, умеренного сколиоза, пола (женщины болеют чаще) [6].

Боль в туловище и конечностях невисцеральной этиологии является ведущим симптомокомплексом дорсопатии – группы заболеваний костно-мышечной системы и соединительной ткани [7–9]. Термин «дорсопатия» образован от латинского слова *dorsum* – спина, хребет – и греческого *pathos* – страдание, болезнь, т.е. дорсопатия – заболевание позвоночника. Поражения позвоночного столба являются причиной развития практически 1/2 всех неврологических синдромов [10–14].

По Международной классификации болезней 10-го пересмотра дорсопатии делятся:

- а) на деформирующие дорсопатии, вызванные деформацией позвоночника, дегенерацией межпозвоночных дисков без их протрузии, смещением позвонков;
- б) дорсопатии при дегенерации межпозвоночных дисков с протрузиями, сопровождающиеся болевыми синдромами;
- в) симпаталгические синдромы;
- г) дорсалгии.

Боль в спине (дорсалгия) беспокоит в разные периоды жизни подавляющее большинство людей, занимая по распространности 2-е место после простудных заболеваний. Дорсалгия – один из наиболее распространенных клинических синдромов, с которым в повседневной практике сталкиваются неврологи, терапевты, врачи общей практики и других специальностей [10, 13, 15].

По данным международных исследований, при обследовании случайных выборок взрослых людей 19–43% из них испытывали боль в спине в течение последнего месяца, 27–65% – в течение последнего года и 59–84% страдали от болей в спине хотя бы раз в жизни [13, 14].

Дорсалгия является одной из наиболее частых причин нетрудоспособности людей в возрасте 40–60 лет. В большинстве случаев эпизоды болей в спине носят неспецифический характер, локализируются в пояснично-крестцовой области и при адекватной терапии регрессируют в течение месяца у 80–90% больных. Однако у части пациентов болевой синдром сохраняется в течение длительного времени, приводя к инвалидизации [6, 9, 15].

Определяющий симптом при дорсалгиях – появление выраженной боли, связанной с раздражением нервных окончаний, расположенных в мягких тканях позвоночника. Источниками болевой импульсации при болях в спине являются: мышцы, связки, фасции; фасеточные суставы; нервы и спинномозговые узлы; межпозвоночный диск, позвонки, твердая мозговая оболочка.

Необходимо помнить, что боль в спине бывает первичной, связанной с дегенеративными изменениями позвоночных структур, и вторичной, обусловленной другими патологическими состояниями. Соответственно, в зависимости от причины болей в спине выделяют вертеброгенные (патогенетически связанные с изменениями позвоночника) и невертеброгенные скелетно-мышечные болевые синдромы.

Болевой синдром, связанный с вертеброгенными нарушениями, возникает при смещении (спондилолистезе) и

нестабильности структур позвоночника, артропатическом синдроме при дегенеративном поражении дугоотростчатых и реберно-поперечных суставов. Кроме часто встречающихся дистрофических изменений позвоночника к вертеброгенным источникам боли в спине относятся редко выявляемые (менее 0,2% случаев) травматические, инфекционные, опухолевые поражения, а также компрессионные переломы тел позвонков в результате остеопороза. Примерами невертеброгенных болевых синдромов могут служить заболевания внутренних органов, психогенные болевые синдромы. Миогенные боли могут формироваться под влиянием как вертеброгенных, так и невертеброгенных изменений.

На протяжении десятилетий в отечественной практике универсальным методом диагностики дорсопатий считалось рентгенографическое исследование. В последние годы широкое распространение получили методы спондилографии, компьютерной и магнитно-резонансной томографии. Однако следует отметить, что выявляемые дегенеративно-дистрофические изменения в позвоночнике не всегда коррелируют с клиническими проявлениями болезни и часто встречаются у пациентов, не страдающих болью в спине [16].

В зависимости от того, какие структуры позвоночного столба вовлекаются в процесс в каждом конкретном случае, в клинической картине преобладают либо рефлекторные, либо компрессионные синдромы.

Рефлекторные вертеброгенные синдромы возникают в результате раздражения разных структур позвоночника, которые имеют мощную сенсорную иннервацию. К характерным для рефлекторных вертеброгенных синдромов особенностям относятся:

- 1) локальные, тупые, глубокие боли, без иррадиации;
- 2) усиление боли при нагрузке на спазмированную мышцу, ее глубокой пальпации или растяжении;
- 3) отсутствие симптомов выпадения.

Острую болевую симптоматику у пациентов с неспецифической болью в спине рекомендуется купировать парацетамолом и нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Сочетание анальгетического и противовоспалительного действия, доказанная эффективность, наличие разных лекарственных форм и дозировок, ценовая доступность определяют первоочередной выбор НПВП при назначении больным с неспецифической болью в спине [17, 18].

Основной механизм действия НПВП – ингибирование синтеза простагландинов и тромбоксанов за счет блокирования фермента циклооксигеназы (ЦОГ), метаболизма арахидоновой кислоты. Существуют 2 изофермента ЦОГ, ингибируемые НПВП: ЦОГ-1 контролирует выработку простагландинов, регулирует целостность слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, функцию тромбоцитов и почечный кровоток; ЦОГ-2 участвует в синтезе простагландинов при воспалении [3, 17].

Анальгетическое действие НПВП обусловлено подавлением активности ЦОГ и снижением продукции простагландинов E_2 и $F_{2\alpha}$, повышающих чувствительность ноцицепторов как при воспалении, так и при повреждении тканей. Более выраженным анальгетическим, чем противовоспалительным эффектом обладают те НПВП, которые вследствие своей химической структуры нейтральны, меньше накапливаются в воспалительной ткани, быстрее проникают через гематоэнцефалический барьер и подавляют ЦОГ в центральной нервной системе, а также влияют на таламические центры болевой чувствительности. Эти препараты выделены в отдельную группу – ненаркотические анальгетики.

Наряду с центральным анальгетическим эффектом НПВП отмечается и их периферическое действие, связанное с антиэкссудативным эффектом, который приводит к

снижению накопления медиаторов боли и уменьшению механического давления на болевые рецепторы в тканях [4, 17].

Одним из современных препаратов из группы НПВП, оптимально сочетающих выраженный анальгетический и противовоспалительный эффекты, является лорноксикам, который отличается от других оксикамов коротким периодом полувыведения, что снижает риски кумуляции и повышает безопасность его применения [19–30]. В Российской Федерации лорноксикам представлен оригинальным препаратом Ксефокам® (Xefocam®, компания «Такеда»).

Ксефокам® (лорноксикам) представляет собой НПВП с выраженным анальгетическим действием вследствие ингибирования синтеза простагландинов, угнетения изоферментов ЦОГ и подавления образования свободных радикалов из активированных лейкоцитов и лейкотриенов. Кроме этого, лорноксикам активно стимулирует выработку эндогенных диорфина и эндорфина, что является дополнительным физиологическим механизмом купирования болевых синдромов любой интенсивности и локализации.

Известно, что селективное ингибирование ЦОГ-2 оказывает незначительный эффект при острой боли. В то же время концентрация ЦОГ-1 при острой боли увеличивается в 3–4 раза, поэтому для анальгетического эффекта может иметь значение ингибирование и этого изофермента. Таким образом, оптимальным сочетанием анальгетического и противовоспалительного эффекта обладают препараты, ингибирующие как ЦОГ-1, так и ЦОГ-2 [31]. Одним из наиболее мощных сбалансированных ингибиторов обоих изоферментов является лорноксикам. Эта способность лорноксикама в 100–200 раз превышает таковую у «эталонных» НПВП, например у диклофенака и пироксикама. При этом соотношение ингибиторной активности лорноксикама относительно ЦОГ-1 и ЦОГ-2 (мера селективности) занимает срединное положение по сравнению с аналогичными показателями других НПВП, что и обеспечивает баланс анальгетической и противовоспалительной активности препарата. Лорноксикам угнетает высвобождение свободных радикалов кислорода из активированных лейкоцитов, что усиливает его анальгетическую и противовоспалительную активность [31]. При этом анальгетический потенциал лорноксикама в сравнении с другими НПВП можно представить следующим образом по убыванию анальгетической активности НПВП: лорноксикам > кеторолак > диклофенак > индометацин > ибупрофен > ацетилсалициловая кислота > кетопрофен [32].

Период полувыведения препарата из плазмы крови составляет около 4 ч, что значительно меньше аналогичного периода у других НПВП группы оксикамов. Благодаря короткому периоду полувыведения из плазмы крови лорноксикам обладает меньшей выраженностью побочных эффектов, поскольку в период между введениями доз возможно восстановление физиологического уровня простагландинов, необходимых для защиты слизистой оболочки желудка и поддержания нормального кровотока в почках, при этом отсутствуют кумуляция и риск передозировки. После приема внутрь лорноксикам быстро и практически полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта. При этом максимальная концентрация в плазме достигается приблизительно через 1–2 ч. Прием пищи уменьшает максимальную концентрацию на 30% и повышает время ее достижения до 2–3 ч. Абсолютная биодоступность лорноксикама составляет 90–100%. Связывание лорноксикама с белками плазмы, преимущественно с альбуминовой фракцией, составляет 99% и не зависит от его концентрации.

Лорноксикам полностью метаболизируется в печени под действием цитохрома P450 с образованием фармакологически неактивных метаболитов, примерно 1/3 которых выводится почками с мочой, а 2/3 – печенью и кишеч-

ником, при этом enteroпеченочная циркуляция лорноксикама отсутствует. Двойной путь экскреции снижает нагрузку на данные органы и улучшает переносимость лорноксикама, поэтому при легкой и умеренной степени печеночной и/или почечной недостаточности коррекция его дозы не требуется.

Показаниями к назначению таблетированной формы выпуска препарата Ксефокам® (таблетки, покрытые оболочкой, 8 мг) являются кратковременное лечение болевого синдрома разного происхождения и симптоматическая терапия ревматических заболеваний (ревматоидный артрит, остеоартроз, анкилозирующий спондилит, суставный синдром при обострении подагры, ревматическое поражение мягких тканей). При выраженном болевом синдроме рекомендуемая доза – 8–16 мг/сут, поделенная на 2–3 приема. При воспалительных и дегенеративных ревматических заболеваниях стандартная доза составляет 8–16 мг/сут в зависимости от состояния пациента. Максимальная суточная доза составляет 16 мг, длительность терапии зависит от характера и течения заболевания.

Для достижения быстрого обезболивающего эффекта без использования парентерального (внутримышечного) пути введения, характерного для «стандартных» НПВП, компанией «Такеда» был разработан препарат Ксефокам® рапид (Xefocam® rapid). Это таблетированный препарат, который предназначен для быстрого и эффективного лечения острой боли. Все существующие сегодня таблетированные формы НПВП растворяются и всасываются в тонком кишечнике человека, что значительно увеличивает время до начала действия препарата. Фармакокинетика препарата Ксефокам® рапид при пероральном приеме аналогична внутримышечному способу введения обезболивающего ненаркотического препарата. Время начала обезболивающего действия препарата сокращается с 30–40 до 10–15 мин, т.е. практически в 3 раза. Это достигается благодаря уникальному составу и конструкции новой таблетки Ксефокам® рапид.

Лорноксикам, содержащийся в таблетке Ксефокам® рапид, помещен в микрогранулы, покрытые буферным веществом. Покрытие гранул, вступая в реакцию с желудочным соком, создает слабощелочную среду, в которой лорноксикам быстро растворяется и всасывается в кровь. В первый день лечения препаратом Ксефокам® рапид (таблетки, покрытые оболочкой, 8 мг) может быть назначен в начальной дозе 16 мг, а затем в дозе 8 мг через 12 ч после приема первой дозы. В последующие дни максимальная суточная доза не должна превышать 16 мг.

Эффективность и безопасность применения препарата Ксефокам® продемонстрированы в большом числе отечественных и зарубежных исследований при лечении пациентов с острым болевым синдромом у пациентов, обусловленным дорсопатией, спондилопатией, артропатией, поражением мягких периартикулярных тканей, травмами опорно-двигательного аппарата и др. [19, 21–24, 26–28, 30, 33–60].

Обосновано применение препарата Ксефокам® при лечении дорсопатии у пожилых пациентов. Как показывает отечественный и зарубежный опыт, наиболее безопасным и особенно подходящим для лечения дорсопатии являются Ксефокам® и его быстро всасывающаяся форма (Ксефокам® рапид), которые оказывают действенную медицинскую помощь – купируют боль и улучшают качество жизни, что особенно важно у пожилых лиц [9, 36, 39, 46].

В опубликованном в 2016 г. метаанализе [61], в который были включены 60 сравнительных исследований применения лорноксикама, отмечается, что риск развития гастроэнтерологических заболеваний на фоне приема лорноксикама незначимо повышен по сравнению с плацебо, при этом их риск развития при терапии лорноксикамом по-

сравнению с другими НПВП составляет 0,78 (при 95% доверительном интервале 0,64–0,96, $p=0,017$). Вместе с тем риски гастроинтестинальных осложнений у пациентов старше 65 лет не увеличиваются.

Экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют об отсутствии у лорноксикама кардиотоксических эффектов и неблагоприятного влияния на сердечную гемодинамику [62–65].

Компрессионные синдромы развиваются, если измененные структуры позвоночника деформируют или сдавливают корешки, сосуды или спинной мозг. Компрессионный (корешковый) синдром – один из самых распространенных неврологических синдромов, который проявляет себя как ряд симптомов, причиной появления которых является сдавливание нервных корешков спинного мозга (спинномозговых нервов). При этом боль может появиться абсолютно в разных местах, она далеко не всегда «привязана» к позвоночнику. К характерным особенностям для компрессионных вертеброгенных синдромов относятся:

- 1) боли в позвоночнике с иррадиацией в конечность, вплоть до пальцев кисти или стопы;
- 2) распространение болевых ощущений по ходу сдавливаемого нерва;
- 3) усиление боли при движении в позвоночнике, при кашле, чихании, натуживании;
- 4) болевые ощущения чаще всего сопровождаются неврологическими нарушениями разной тяжести – появление симптомов выпадения функции компримированных (сжатых) корешков: нарушение чувствительности, гипотрофия мышц, снижение сухожильных рефлексов.

Компрессионные синдромы в грудном отделе позвоночника встречаются достаточно редко и клинически проявляются опоясывающей болью и гипалгезией в соответствующих дерматомах при компрессии корешка, а при компрессии спинного мозга – болью, проводниковой гипалгезией и тазовыми спинальными нарушениями. Объемное нарушение чувствительности выражается в виде гиперестезии или гипостезии. Чаще нарушается болевая и тактильная, реже – температурная чувствительность. Мышечно-суставное чувство, как правило, сохраняется.

Компрессионные синдромы в пояснично-крестцовом отделе позвоночника имеют следующие клинические характеристики:

- боль и выпадение чувствительности по внутренним и передним поверхностям бедра, снижение коленных рефлексов (компрессия корешка L2, диск L1–L2);
- боль по переднезадней поверхности бедра, снижение силы с последующей атрофией четырехглавой мышцы бедра, выпадение коленного рефлекса (компрессия корешка L4, диск L3–L4);
- боль в пояснице с иррадиацией по наружной поверхности бедра, переднезадней поверхности голени, внутренней поверхности стопы и большого пальца; гипотония и гипотрофия большеберцовой мышцы и снижение силы тыльных сгибателей большого пальца (компрессия корешка L5, диск L4–L5);
- боль в ягодичных мышцах с иррадиацией по наружному краю бедра, голени и стопы; снижение силы трехглавой мышцы голени, нарушение чувствительности в зонах иррадиации боли, угасание ахиллова рефлекса (компрессия корешка S1, диск L5–S1).

Наличие в клинической картине у пациентов с дорсалгий компрессионных синдромов предполагает использование наряду с НПВП нейротропных витаминов группы В (тиамин, пиридоксин, цианокобаламин) [66–73]. Врачи разных специальностей давно в своей практике широко используют нейротропные витамины группы В, которые в высоких дозах обладают и анальгезирующим действием, что может приводить к снижению потребности в НПВП [74, 75]. Нейротропные витамины имеют исключительное

значение для функционирования нервной ткани как в нормальных условиях, так и при патологии. Результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют об их важной роли в разных биохимических процессах, протекающих в нейронах и клетках нейроглии.

В ряде исследований [9, 32, 48–50, 53] у пациентов со скелетно-мышечными болями подтверждены эффективность и безопасность одновременного применения представителя группы НПВП препарата Ксефокам® и комплекса витаминов группы В. Результаты исследований свидетельствуют о хорошей переносимости терапии пациентами, низкой частоте клинически значимых нежелательных побочных эффектов, более быстрое наступление обезболивающего эффекта по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию. Положительный эффект комбинированной терапии не только наблюдался в период приема препаратов, но и продолжался в последующем. Основная терапия вертеброгенного болевого синдрома может быть дополнена приемом специфического нутрицевтика Келтикан® комплекс.

В состав нутрицевтика Келтикан® комплекс входят витамин В₁₂ (цианокобаламин), фолиевая кислота и биогенный элемент уридинмонофосфат, которые стимулируют собственные восстановительные процессы в организме. Витамин В₁₂ (цианокобаламин) и фолиевая кислота имеют важное значение в поддержании нейронного метаболизма (биосинтезе белка, процессах миелинизации), а также в профилактике или снижении выраженности микроангиопатий. Цианокобаламин также принимает активное участие в процессах энергообеспечения клеток, вовлечен в белоксинтезирующие и некоторые другие механизмы их функционирования [76, 77]. Уридинмонофосфат (50 мг) – основной компонент специфического нутрицевтика Келтикан® комплекс – способствует восстановлению поврежденных нервов [78, 79].

Разнообразный объем лечебно-диагностических манипуляций и расширение объемов медицинской помощи, оказываемых врачами на этапе оказания ПМСП, в том числе и пациентам с наличием скелетно-мышечного болевого синдрома, предполагает включение в арсенал используемых лекарственных средств препаратов лорноксикама – Ксефокам® и Ксефокам® рапид.

Литература/References

1. IASP Committee on Taxonomy, 2012. <http://www.iasp-pain.org>
2. 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]
3. Трухан Д.И., Филимонов С.Н., Викторова И.А. Клиника, диагностика и лечение основных ревматических заболеваний. СПб.: СпецЛит, 2014. / Trukhan D.I., Filimonov S.N., Viktorova I.A. Klinika, diagnostika i lechenie osnovnykh revmatischeskikh zabolevanii. Spb.: SpetsLit, 2014. [in Russian]
4. Трухан Д.И. Выбор нестероидного противовоспалительного препарата с позиций профилактики НПВП-гастропатии и лекарственной безопасности. Consilium Medicum. 2014; 16 (8): 14–9. / Trukhan D.I. Choice NSAIDs from positions NSAID-gastropathy prevention and drug safety. Consilium Medicum. 2014; 16 (8): 14–9. [in Russian]
5. Максимов М.Л. Современные подходы к терапии болевого синдрома. РМЖ. 2013; 34: 1734–6. / Maksimov M.L. Sovremennye podkhody k terapii bolevoogo sindroma. RMZh. 2013; 34: 1734–6. [in Russian]
6. Подчуфарова Е.В. Скелетно-мышечные боли в спине. РМЖ. 2005; 12: 836–40. / Podchufarova E.V. Skeletno-myshechnye boli v spine. RMZh. 2005; 12: 836–40. [in Russian]
7. Манвелов Л.С., Тюрников В.М. Поясничные боли (этиология, клиника, диагностика и лечение). Рус. мед. журн. 2009; 20: 1290–4. / Manvelov L.S., Tiurnikov V.M. Poyasnichnye boli (etiologiya, klinika, diagnostika i lechenie). Rus. med. zhurn. 2009; 20: 1290–4. [in Russian]
8. Котова О.В., Воробьева О.В. Остеохондроз как причина дорсопатии. Consilium Medicum. Неврология и Ревматология (Прил.). 2012; 2: 80–3. / Kotova O.V., Vorob'eva O.V. Osteokhondroz kak prichina dorsopatii. Consilium Medicum. Neurology and Rheumatology (Suppl.). 2012; 2: 80–3. [in Russian]

9. Цурко В.В. Дорсопатия у пожилых: патобиология и комплексная терапия в клинической практике. *Терапевт. арх.* 2012; 10: 119–24. / Tsurko V.V. Dorsopatii u pozhylykh: patobiologiya i kompleksnaia terapiia v klinicheskoi praktike. *Terapevt. arkh.* 2012; 10: 119–24. [in Russian]
10. Меркушкина И.В. Проблемы дискогенных дорсалгий: патогенез, клиника, лечение. *Фарматека.* 2011; 19: 35–44. / Merkusshkina I.V. Problemy diskogennykh dorsalgii: patogenez, klinika, lechenie. *Farmateka.* 2011; 19: 35–44. [in Russian]
11. Чугунов А.В., Сальникова Г.С. Современные подходы к лечению больных с острой болью в нижней части спины. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.* 2012; 1: 80–3. / Chugunov A.V., Salnikova G.S. Sovremennye podkhody k lecheniu bolnykh s ostroi boliu v nizhnei chasti spiny. *Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova.* 2012; 1: 80–3. [in Russian]
12. Котов А.С., Елисеев Ю.В. Поясничная боль. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.* 2012; 5: 90–3. / Kotov A.S., Eliseev Yu.V. Poiasnichnaia bol. *Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova.* 2012; 5: 90–3. [in Russian]
13. Бойцов И.В. Дорсопатии шейного, грудного, поясничного отделов позвоночника: особенности неврологических осложнений (обзор литературы). *Справ. врача общей практики.* 2013; 5: 73–8. / Boitsov I.V. Dorsopatii sheinogo, grudnogo, poiasnichnogo otdelov pozvonochnika: osobennosti nevrologicheskikh oslozhnenii (obzor literatury). *Sprav. vracha obshchei praktiki.* 2013; 5: 73–8. [in Russian]
14. Бойцов И.В. Дорсопатии: основные методы диагностики и терапии (обзор литературы). *Справ. врача общей практики.* 2013; 6: 48–58. / Boitsov I.V. Dorsopatii: osnovnye metody diagnostiki i terapii (obzor literatury). *Sprav. vracha obshchei praktiki.* 2013; 6: 48–58. [in Russian]
15. Пимонова И. Лечение дорсалгии на амбулаторно-поликлиническом этапе в городской больнице. *Врач.* 2010; 3: 70–3. / Pimonova I. Lechenie dorsalgii na ambulatorno-poliklinicheskom etape v gorodskoi bolnitse. *Vrach.* 2010; 3: 70–3. [in Russian]
16. Трухан Д.И., Давыдов Е.Л. Дорсалгия: актуальные аспекты терапии на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. *Consilium Medicum.* 2015; 17 (9): 82–7. / Davydov E.L., Trukhan D.I. Dorsalgia: topical aspects of treatment at stages of primary health care. *Consilium Medicum.* 2015; 17 (9): 82–7. [in Russian]
17. Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. *Клинические рекомендации.* ПМЖ. 2006; 25. http://mj.ru/articles_4309.htm / Nasonov E.L., Karateev A.E. Primenenie nesteroidnykh protivovospalitelnykh preparatov. *Klinicheskie rekomendatsii.* RMZh. 2006; 25. http://mj.ru/articles_4309.htm [in Russian]
18. Каратеев А.Е. Нестероидные противовоспалительные средства при лечении боли в терапевтической практике. *Справочник поликлинического врача.* 2010; 4: 3–7. / Karateev A.E. Nesteroidnye protivovospalitelnye sredstva pri lechenii boli v terapevticheskoi praktike. *Handbook for Practitioners Doctors.* 2010; 4: 3–7. [in Russian]
19. Balfour JA, Fitton A, Barradell LB. Lornoxicam. A review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of painful and inflammatory conditions. *Drugs* 1996; 51 (4): 639–57.
20. Rosenow DE, Van Krieken F, Kursten FW. Intravenous administration of Lornoxicam, a new NSAID, and Pethidine for postoperative pain. A placebo-controlled pilot study. *Clin Drug Invest* 1996; 11 (1): 11–9.
21. Фисенко В. Ксефокам: анализ применения в Российской Федерации. *Врач.* 2001; 4: 42–4. / Fisenko V. Ksefokam: analiz primeneniia v Rossiiskoi Federatsii. *Vrach.* 2001; 4: 42–4. [in Russian]
22. Абдрахманов В., Гапонова Н. Кардиалгии: использование нестероидного анальгетика лорноксикама на догоспитальном этапе. *Врач.* 2004; 1: 47–9. / Abdrakhmanov V., Gaponova N. Kardialgii: ispolzovanie nesteroidnogo analgetika lornoksikama na dogospitalnom etape. *Vrach.* 2004; 1: 47–9. [in Russian]
23. Шостак Н., Хоменко В., Аничков Д., Рябов А. Ксефокам: лечение болевых синдромов в ревматологии. *Врач.* 2004; 4: 51–3. / Shostak N., Khomenko V., Anichkov D., Ryabov A. Ksefokam: lechenie bolevykh sindromov v revmatologii. *Vrach.* 2004; 4: 51–3. [in Russian]
24. Балабанова Р.М., Гришаева Т.П. Применение ксефокама (лорноксикама) для купирования острого и хронического болевого синдрома. *ПМЖ.* 2005; 15: 1009–11. / Balabanova R.M., Grishaeva T.P. Primenenie ksefokama (lornoksikama) dlia kupirovaniia ostrogo i khronicheskogo bolevogo sindroma. *RMZh.* 2005; 15: 1009–11. [in Russian]
25. Наумов А.В., Верткин А.Л., Тополянский А.В. и др. Еще раз к вопросу назначения нестероидных противовоспалительных препаратов в общепедицинской практике. *Справочник поликлинического врача.* 2006; 1: 25–8. / Naumov A.V., Vertkin A.L., Topolianskii A.V. i dr. Eshche raz k voprosu naznacheniia nesteroidnykh protivovospalitelnykh preparatov v obshchemeditsinskoi praktike. *Handbook for Practitioners Doctors.* 2006; 1: 25–8. [in Russian]
26. Балабанова Р.М. Анальгетический эффект Ксефокама при лечении болезней костно-мышечной системы. *ПМЖ.* 2011; 10: 610–2. / Balabanova R.M. Analgeticheskii efekt Ksefokama pri lechenii boleznei kostno-myshechnoi sistemy. *RMZh.* 2011; 10: 610–2. [in Russian]
27. Шавловская О.А. Ксефокам: монотерапия и комплексное лечение в клинической практике. *Практикующий врач сегодня.* 2012; 1–2: 52–9. / Shavlovskaiia O.A. Ksefokam: monoterapiia i kompleksnoe lechenie v klinicheskoi praktike. *Praktikuiushchii vrach segodnia.* 2012; 1–2: 52–9. [in Russian]
28. Цурко В.В., Шавловская О.А., Малышева Н.В., Некрасова Н.И. Патология внесуставных мягких тканей в практике интерниста, клиническая эффективность ксефокама. *Практикующий врач сегодня.* 2014; 2–3: 43–7. / Tsurko V.V., Shavlovskaiia O.A., Malysheva N.V., Nekrasova N.I. Patologiya vnesustavnykh miagkikh tkanei v praktike internista, klinicheskaiia effektivnost' ksefokama. *Praktikuiushchii vrach segodnia.* 2014; 2–3: 43–7. [in Russian]
29. Трухан Д.И. Дифференциальный диагноз боли в грудной клетке на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи: в фокусе – заболевания костно-мышечно-суставной системы. *Consilium Medicum. Неврология и Ревматология (Прил.).* 2015; 1: 27–33. / Trukhan D.I. Differential diagnosis chest pain for stages of primary health care: in focus musculoskeletal and joints diseases. *Consilium Medicum. Neurology and Rheumatology (Suppl.).* 2015; 1: 27–33. [in Russian]
30. Климова О.Ю., Бердникова Н.Г., Журавлева М.В. Обезболивающий и противовоспалительный эффекты лорноксикама: вопросы эффективности и безопасности. *ПМЖ.* 2016; 25: 1676–82. / Klimova O.Yu., Berdnikova N.G., Zhuravleva M.V. Obezbolivaiushchii i protivovospalitel'nyi efekty lornoksikama: voprosy effektivnosti i bezopasnosti. *RMZh.* 2016; 25: 1676–82. [in Russian]
31. Цурко В.В., Хитров А.Н. Остеоартроз: патогенез, клиника, лечение. *Лечащий врач.* 2000; 9: 30–8. / Tsurko V.V., Khitrov A.N. Osteoartroz: patogenez, klinika, lechenie. *Lechashchii vrach.* 2000; 9: 30–8. [in Russian]
32. Алексеев В.В. Современные возможности терапии острых болевых синдромов. *Нервные болезни.* 2012; 4: 21–5. / Alekseev V.V. Sovremennye vozmozhnosti terapii ostrykh bolevykh sindromov. *Nervnye bolezni.* 2012; 4: 21–5. [in Russian]
33. Макушин Д.Г., Трухан Д.И. Применение лорноксикама в послеоперационном обезболивании при различных хирургических вмешательствах. *Consilium Medicum. Хирургия.* 2015; 1: 35–42. / Makushin D.G., Trukhan D.I. Application of lornoxicam in postoperative anesthesia for various surgical interventions. *Consilium Medicum. Surgery (Suppl.).* 2015; 1: 35–42. [in Russian]
34. Шмырев В., Боброва Т. Ксефокам при болевых синдромах позвоночника. *Врач.* 2001; 5: 37–8. / Shmyrev V., Bobrova T. Ksefokam pri bolevykh sindromakh pozvonochnika. *Vrach.* 2001; 5: 37–8. [in Russian]
35. Румянцева С.А. Современные концепции терапии ксефокамом радикулярных болевых синдромов. *ПМЖ.* 2003; 25: 1385–9. / Rumiantseva S.A. Sovremennye kontseptsii terapii ksefokamom radikuliarnykh bolevykh sindromov. *RMZh.* 2003; 25: 1385–9. [in Russian]
36. Гапонова Н.И., Леонова Н.М. Реабилитация больных пожилого и старческого возраста при неврологических проявлениях остеохондроза позвоночника. *Клин. геронтология.* 2004; 12: 56–9. / Gaponova N.I., Leonova N.M. Reabilitatsiia bolnykh pozhylogo i starcheskogo vozrasta pri nevrologicheskikh proyavleniyakh osteokhondroza pozvonochnika. *Klin. gerontologiya.* 2004; 12: 56–9. [in Russian]
37. Подчуфарова Е.В. Боль в пояснично-крестцовой области: диагностика, лечение. *ПМЖ.* 2004; 10: 581–4. / Podchufarova E.V. Bol' v poiasnichno-kresttsovoi oblasti: diagnostika, lechenie. *RMZh.* 2004; 10: 581–4. [in Russian]
38. Yakho N, Guekht A, Skoromets A. Analgesic efficacy and safety of lornoxicam quick-release formulation compared with diclofenac potassium: randomised, double-blind trial in acute low back pain. *Clin Drug Investig* 2006; 26 (5): 267–77.
39. Цурко В. Дорсопатии: факторы риска, механизмы и анатомические источники боли, терапия ксефокамом рапидом. *Врач.* 2005; 12: 55–8. / Tsurko V. Dorsopatii: faktory riska, mekhanizmy i anatomicheskie istochniki boli, terapiia ksefokamom rapidom. *Vrach.* 2005; 12: 55–8. [in Russian]
40. Шостак Н.А. Современные подходы к терапии боли в нижней части спины: взгляд ревматолога. *Consilium Medicum.* 2006; 8 (2): 69–74. / Shostak N.A. Sovremennye podkhody k terapii boli v nizhnei chasti spiny: vzglad revmatologa. *Consilium Medicum.* 2006; 8 (2): 69–74. [in Russian]
41. Яхно Н.Н., Подчуфарова Е.В. Новые нестероидные противовоспалительные препараты в лечении острой боли в нижней части спины. *Врач.* 2007; 1: 47–52. / Iakhno N.N., Podchufarova E.V. Novye nesteroidnye protivovospalitel'nye preparaty v lechenii ostroi boli v nizhnei chasti spiny. *Vrach.* 2007; 1: 47–52. [in Russian]
42. Гапонова Н.И., Абдрахманов В.Р., Абдрахманов Ш.В. Болевой синдром, обусловленный остеохондрозом грудного отдела позвоночника: оптимизация лечения комбинацией лорноксикама и актовегина. *Справочник поликлинического врача.* 2008; 4: 62–4. / Gaponova N.I., Abdrakhmanov V.R., Abdrakhmanov Sh.V. Bolevoi sindrom, обусловlennyy osteokhondrozom grudnogo otdela pozvonochnika: optimizatsiia lecheniia kombinatsiei lornoksikama i aktovegina. *Handbook for Practitioners Doctors.* 2008; 4: 62–4. [in Russian]
43. Herrmann WA, Geertsens MS. Efficacy and safety of lornoxicam compared with placebo and diclofenac in acute sciatica/lumbo-sciatica: an analysis from a randomised, double-blind, multicentre, parallel-group study. *Int J Clin Pract* 2009; 63 (11): 1613–21.
44. Ковальчук В.В., Ефимов М.А. Сравнительная характеристика эффективности и переносимости кратких курсов терапии различными нестероидными противовоспалительными препаратами при лечении пациентов с дорсалгиями. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.* 2010; 1: 55–9. / Koval'chuk V.V., Efimov M.A. Sravnitel'naiia kharakteristika effektivnosti i perenosimosti kratkikh kursov terapii razlichnymi nesteroidnymi protivovospalitel'nymi preparatami pri lechenii patsientov s dorsalgiiami. *Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova.* 2010; 1: 55–9. [in Russian]
45. Бектошев О., Бектошев П., Хамаев Х., Эргашев М. Околосуставное введение Ксефокама при лечении поясничного остеохондроза. *ПМЖ.* 2010; 18: 1128–9. / Bektoшев O., Bektoшев P., Khamaev X., Ergashev M. Okolosustavnoe vvedeniie Ksefokama pri lechenii poiasnichnogo osteokhondroza. *RMZh.* 2010; 18: 1128–9. [in Russian]

- shev O., Bektoshev R., Khamraev Kh., Ergashev M. Okolosustavnoe vvedenie Ksefokama pri lechenii poiasnichnogo osteokhondroza. RMZh. 2010; 18: 1128–9. [in Russian]
46. Цурко В.В. Дорсопатия у пожилых пациентов. Место ксефокама в ее лечении. Клиническая геронтология. 2011; 3–4: 3–7. / Tsurko V.V. Dorsopatii u pozhilykh patsientov. Mesto ksefokama v ee lechenii. Klin. gerontologiya. 2011; 3–4: 3–7. [in Russian]
 47. Hillstrom C, Jakobsson J. Lornoxicam: pharmacology and usefulness to treat acute postoperative and musculoskeletal pain a narrative review. Expert Opin Pharmacother 2013; 14 (12): 1679–94.
 48. Воробьева О.В. Рациональная мультимодальная терапия боли в спине. Нервные болезни. 2013; 2: 18–22. / Vorob'eva O.V. Ratsional'naiia mul'timodal'naiia terapiia boli v spine. Nervnye bolezni. 2013; 2: 18–22. [in Russian]
 49. Товажнянская Е.Л. Болевые синдромы в области спины: современные направления рациональной фармакотерапии. Междунар. неврол. журн. 2013; 2: 149–54. / Tovazhnianskaia E.L. Bolevyie sindromy v oblasti spiny: sovremennye napravleniia ratsional'noi farmakoterapii. Mezhdunar. nevrolog. zhurn. 2013; 2: 149–54. [in Russian]
 50. Галанов Д.В. Рациональная комбинированная терапия болевых синдромов. Лечебное дело. 2013; 3: 24–31. / Galanov D.V. Ratsional'naiia kombinirovannaia terapiia bolevykh sindromov. Lechebnoe delo. 2013; 3: 24–31. [in Russian]
 51. Дыдыкина И.С., Дыдыкина П.С. Комплексный подход к терапии боли с применением ксефокама (лорноксикама) при остеоартрозе. Фарматека. 2014; 7: 62–7. / Dydykina I.S., Dydykina P.S. Kompleksnyi podkhod k terapii boli s primeneniem ksefokama (lornoksikama) pri osteoartroze. Farmateka. 2014; 7: 62–7. [in Russian]
 52. Погожева Е.Ю., Амриджанова В.Н. Лорноксикам в терапии болевого синдрома при остеоартрозе. Consilium Medicum. 2014; 16 (9): 128–31. / Pogozhewa E.Yu., Amirdzhanova V.N. Lornoksikam v terapii bolevoogo sindroma pri osteoartroze. Consilium Medicum. 2014; 16 (9): 128–31. [in Russian]
 53. Ярошевский А.А. Скелетно-мышечная боль: пути повышения эффективности терапии. Междунар. неврол. журн. 2014; 3: 102–8. / Iaroshevskii A.A. Skeletno-myshechnaiia bol': puti povysheniia effektivnosti terapii. Mezhdunar. nevrolog. zhurn. 2014; 3: 102–8. [in Russian]
 54. Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В. Боли в спине: стратегия лечения. Нервные болезни. 2014; 4: 13–6. / Kadykov A.S., Shakhparonova N.V. Boli v spine: strategiya lecheniia. Nervnye bolezni. 2014; 4: 13–6. [in Russian]
 55. Камчатнов П.Р., Умарова Х.Я., Чугунов А.В. Применение лорноксикама (ксефокам) у пациентов с поясничной болью. Нервные болезни. 2015; 2: 14–9. / Kamchatnov P.R., Umarova Kh.Ya., Chugunov A.V. Primenenie lornoksikama (ksefokam) u patsientov s poiasnichnoi bol'iu. Nervnye bolezni. 2015; 2: 14–9. [in Russian]
 56. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г. Вертеброгенная торакалгия в практике врача-интерниста. Consilium Medicum. 2015; 17 (9): 74–7. / Shostak N.A., Pravdyuk N.G. Vertebroge-nic thoracalgia in an intern physician practice. Consilium Medicum. 2015; 17 (9): 74–7. [in Russian]
 57. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г. Остеоартроз: детерминанты боли, подходы к лечению. РМЖ. 2016; 22: 1476–80. / Shostak N.A., Pravdyuk N.G. Osteoartrroz: determinanty boli, podkhody k lecheniiu. RMZh. 2016; 22: 1476–80. [in Russian]
 58. Luts VV, Oros MM. Stroke and shoulder pain. Int Neurol J 2014; 6: 47–51.
 59. Oros MM, Luts VV. Muscle pain syndrome in patients who have had a stroke. Int Neurol J 2015; 5: 65–8.
 60. Oros MM, Luts VV, Adamcho NN. Headache after stroke. Int Neurol J 2016; 1: 63–6.
 61. Parada L, Marstein JP, Danilov A. Tolerability of the COX-1/COX-2 inhibitor lornoxicam in the treatment of acute and rheumatic pain. Pain Manag 2016; 6 (5): 445–54.
 62. Красносельский М, Парнес Е, Тарасова О, Цурко В. Артериальное давление и вариабельность сердечного ритма у больных ревматоидным артритом и артериальной гипертензией при лечении ксефокамом. Врач. 2001; 10: 30–2. / Krasnosel'skii M, Parnes E, Tarasova O, Tsurko V. Arterial'noe davlenie i variabel'nost' serdechnogo ritma u bol'nykh revmatoidnym artritom i arterial'noi gipertoniei pri lechenii ksefokamom. Vrach. 2001; 10: 30–2. [in Russian]
 63. Цурко В.В., Парнес Е.Я., Красносельский М.Я. Оценка клинической эффективности ксефокама и его влияния на артериальное давление и вариабельность сердечного ритма у больных ревматоидным артритом в сочетании с артериальной гипертензией. Терапевт. арх. 2002; 5: 63–6. / Tsurko V.V., Parnes E.Ya., Krasnosel'skii M.Ya. Otsenka klinicheskoi effektivnosti ksefokama i ego vliianiia na arterial'noe davlenie i variabel'nost' serdechnogo ritma u bol'nykh revmatoidnym artritom v sochetanii s arterial'noi gipertoniei. Terapevt. arkh. 2002; 5: 63–6. [in Russian]
 64. Еременко А.А., Аветисян М.И. Комбинированное обезболивание в ранние сроки после кардиохирургических операций. Анестезиология и реаниматология. 2006; 6: 47–50. / Eremenko A.A., Avetisian M.I. Kombinirovannoe obezbolivanie v rannie sroki posle kardiohirurgicheskikh operatsii. Anesteziologiya i reanimatologiya. 2006; 6: 47–50. [in Russian]
 65. Голубева А.В., Гаврилова С.А., Липина Т.В. и др. Ксефокам (Лорноксикам) оказывает защитный эффект на миокард крысы в условиях ишемии и ишемии-реперфузии. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2008; 4: 63–70. / Golubeva A.V., Gavrilova S.A., Lipina T.V. i dr. Ksefokam (Lornoxicam) okazyvaet zashchitnyi effekt na miokard krysy v usloviakh ishemii i ishemii-reperfuzii. Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkuliatsiia. 2008; 4: 63–70. [in Russian]
 66. Данилов А.Б. Лечение острой боли в спине: витамины группы «В» или НПВП? РМЖ. 2010; 10: 35–40. / Danilov A.B. Lechenie ostroi boli v spine: vitaminy gruppy «B» ili NPVP? RMZh. 2010; 10: 35–40. [in Russian]
 67. Соловьева Э., Джухтова Э. Нейротропные комплексы витаминов группы В как важная составляющая комплексного лечения радикулопатии. Врач. 2012; 9: 41–5. / Solov'eva E., Dzhotova E. Neitrotropnye komplekсы vitaminov gruppy B kak vazhnaia sostavliashchaia kompleksnogo lecheniia radikulopatii. Vrach. 2012; 9: 41–5. [in Russian]
 68. Путилина М.В. Шейные компрессионные синдромы: диагностика и терапия. Фарматека. 2012; 14: 14–9. / Putilina M.V. Sheinye kompressiionnye sindromy: diagnostika i terapiia. Farmateka. 2012; 14: 14–9. [in Russian]
 69. 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]
 70. Дадашева М.Н., Агафонов Б.В., Шевцова Н.Н. Эффективность нейротропной терапии при боли в спине. Фарматека. 2013; 18: 106–9. / Dadasheva M.N., Agafonov B.V., Shevtsova N.N. Effektivnost' neitrotropnoi terapii pri boli v spine. Farmateka. 2013; 18: 106–9. [in Russian]
 71. Камчатнов П.Р., Умарова Х.Я., Осмаева З.Х. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и комплекса витаминов группы В у пациентов с поясничной болью. Consilium Medicum. 2014; 16 (9): 70–5. / Kamchatnov P.R., Umarova Kh.Ya., Osmaeva Z.Kh. Primenenie nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov i kompleksa vitaminov gruppy B u patsientov s poiasnichnoi bol'iu. Consilium Medicum. 2014; 16 (9): 70–5. [in Russian]
 72. Данилов А.Б., Камчатнов П.Р., Чугунов А.В. Возможности повышения эффективности и безопасности терапии пациентов с поясничной болью. Фарматека. 2014; 13: 72–5. / Danilov A.B., Kamchatnov P.R., Chugunov A.V. Vozmozhnosti povysheniia effektivnosti i bezopasnosti terapii patsientov s poiasnichnoi bol'iu. Farmateka. 2014; 13: 72–5. [in Russian]
 73. 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]
 74. Строков И.А., Дроконова О.О., Головачева В.А., Ахмеджанова Л.Т. Эффективность витаминов группы В при лечении болей в спине. Фарматека. 2014; 20: 85–90. / Strokov I.A., Drokonova O.O., Golovacheva V.A., Akhmedzhanova L.T. Effektivnost' vitaminov gruppy B pri lechenii bolei v spine. Farmateka. 2014; 20: 85–90. [in Russian]
 75. Камчатнов П.Р. Применение витаминов группы В в неврологической клинике. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2014; 9: 105–11. / Kamchatnov P.R. Primenenie vitaminov gruppy B v nevrologicheskoi klinike. Zhurn. nevrologii i psikhiiatrii im. S.S.Korsakova. 2014; 9: 105–11. [in Russian]
 77. Tanaka H. Old or new medicine? Vitamin B12 and peripheral nerve neuropathy. Brain Nerve 2013; 65 (9): 1077–82.
 78. Franca D, Souza A, Almeida K et al. B-vitamins induce an antinociceptive effect in the acetic acid and formaldehyde models of nociception in mice. Eur J Pharmacol 2001; 421: 157–64.
 79. Muller D. Лечение невропатических болевых синдромов. результаты открытого исследования препарата на основе пиримидиновых нуклеотидов. Междунар. неврол. журн. 2011; 1: 48–50. / Muller D. Lechenie nevropaticheskikh bolevykh sindromov. rezul'taty otkrytogo issledovaniia preparata na osnove pirimidinovykh nukleotidov. Mezhdunar. nevrolog. zhurn. 2011; 1: 48–50. [in Russian]
 80. Перцева Н.О., Данилова А.В., Пастарус Л.Н. Стратегия комплексного патогенетического лечения диабетической нейропатии. Междунар. эндокринолог. журн. 2012; 7: 31–9. / Pertseva N.O., Danilova A.V., Pastarus L.N. Strategiya kompleksnogo patogeneticheskogo lecheniia diabeticheskoi neiropatii. Mezhdunar. endokrinol. zhurn. 2012; 7: 31–9. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Трухан Дмитрий Иванович – д-р мед. наук, доц., проф. каф. внутренних болезней и поликлинической терапии ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

Применение Карнитетина у пациентов с диабетической полинейропатией

П.Р.Камчатнов^{✉1}, А.А.Кабанов¹, С.Б.Ханмурзаева², А.В.Чугунов¹, Н.Б.Ханмурзаева²

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

²ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России. 367000, Россия, Махачкала, пл. Ленина, д. 1

✉ pavkam7@gmail.com

Полинейропатия – частое осложнение сахарного диабета, ассоциированное с тяжелой инвалидизацией, снижением качества жизни пациентов, повышением риска наступления летального исхода. Лечение больных с диабетической полинейропатией (ДПНП) включает коррекцию углеводного обмена, восстановление структуры и функций нервных волокон, устранение наиболее значимых симптомов заболевания. В настоящее время накоплены сведения об эффективности ацетил-L-карнитина (Карнитетин) у таких пациентов. Рассматриваются сведения о его роли в обмене веществ в норме и в условиях патологии. Приведены результаты рандомизированных клинических исследований и метаанализа по данной проблеме, свидетельствующие об эффективности препарата у пациентов с ДПНП.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая полинейропатия, ацетил-L-карнитин, Карнитетин, лечение.

Для цитирования: Камчатнов П.Р., Кабанов А.А., Ханмурзаева С.Б. Применение карнитетина у пациентов с диабетической полинейропатией. Consilium Medicum. 2017; 19 (2): 136–140.

Review

The use of Carnicetine in patients with diabetic polyneuropathy

P.R.Kamchatnov^{✉1}, A.A.Kabanov¹, S.B.Khanmurzaeva², A.V.Chugunov¹, N.B.Khanmurzaeva²

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;

²Dagestan State Medical University. 367000, Russian Federation, Makhachkala, pl. Lenina, d. 1

✉ pavkam7@gmail.com

Abstract

Polyneuropathy is a frequent complication of diabetes mellitus, associated with severe disability, a decrease in the quality of life of patients, an increased risk of death. Treatment of patients with diabetic polyneuropathy (DPNP) includes correction of carbohydrate metabolism, restoration of the structure and functions of nerve fibers, elimination of the most significant symptoms of the disease. At present, information on the efficacy of acetyl-L-carnitine (Carnicetine) in such patients is accumulated. Information on its role in metabolism in normal and pathological conditions is considered. The results of randomized clinical trials and meta-analyses on this issue are presented, which testify to the effectiveness of the drug in patients with DPNP.

Key words: diabetes mellitus, diabetic polyneuropathy, acetyl-L-carnitine, Carnicetine, treatment.

For citation: Kamchatnov P.R., Kabanov A.A., Khanmurzaeva S.B. The use of Carnicetine in patients with diabetic polyneuropathy. Consilium Medicum. 2017; 19 (2): 136–140.

Сахарный диабет (СД) является исключительно распространенным неинфекционным заболеванием, наличие которого связано с высокой инвалидизацией и летальностью. Одним из наиболее частых его осложнений является поражение периферической нервной системы с развитием диабетической полинейропатии (ДПНП). Считается, что именно СД является одной из наиболее частых причин полинейропатий в странах Евросоюза и Северной Америки, в то время как в других регионах основными причинами поражения периферической нервной системы являются дефицит витаминов группы В и избыточное потребление алкоголя. Как свидетельствуют результаты проведенного в Утрехте (Нидерланды) исследования, в регионе с населением более 1 млн 220 тыс. человек заболеваемость полинейропатией составила 97 случаев на 100 тыс. населения в год, при этом каждый 3-й случай был связан с СД [1]. Установлено, что длительность и тяжесть течения СД в значительной степени определяют вероятность развития ДПНП, которая выявляется у 5–10% пациентов с впервые выявленным СД типа 2, по мере прогрессирования заболевания частота ее достигает 30–60% [2].

Основными направлениями предупреждения развития и прогрессирования ДПНП являются устранение гипергликемии и сопутствующих метаболических расстройств,

предупреждение осложнений СД. Результаты проспективных исследований позволяют констатировать, что адекватный контроль концентрации глюкозы в крови может отсрочить развитие нейропатии и сделать ее течение менее тяжелым. Сама по себе коррекция углеводного обмена не в состоянии предупредить развитие поражений периферической нервной системы у большинства пациентов с СД. Ее эффективность в особенности невысока при уже сформировавшейся ДПНП, в связи с чем требуется выбор других путей для предупреждения и лечения таких пациентов. Серьезной терапевтической проблемой является купирование болевого синдрома, резко снижающего качество жизни пациентов с ДПНП, требующего назначения специфической терапии, которая нередко оказывается ассоциированной с развитием нежелательных побочных эффектов. В связи с этим интерес представляет поиск новых подходов к лечению пациентов с ДПНП с применением препаратов, как обладающих воздействием на обмен веществ в нервной ткани, так и оказывающих симптоматическое действие, в частности, уменьшающих интенсивность болевого синдрома. Интерес вызывает возможность применения с этой целью препаратов карнитина, которая в настоящее время широко обсуждается в специальной литературе.

Участие карнитина в обмене веществ

Левовращающий изомер карнитина – L-карнитин – является одним из необходимых компонентов метаболизма человека. В организм млекопитающих карнитин поступает в основном с пищевыми продуктами (наибольшее его количество содержится в красном мясе и мясных субпродуктах), меньшее его количество синтезируется непосредственно в тканях из лизина и метионина. Карнитин представляет собой эссенциальный субстрат для карнитин-пальмитоил-трансферазы-1, которая обеспечивает транспорт длинноцепочечных жирных кислот в митохондрии. Свойство карнитина утилизировать жирные кислоты в качестве субстрата для энергетического метаболизма широко используется в разных областях медицины, в частности, для коррекции избыточной массы тела, в комплексе мероприятий по увеличению мышечной массы, при лечении целого ряда заболеваний.

Начиная с 1980-х годов неоднократно проводились исследования, которые показали, что систематическое применение карнитина оказывает существенное влияние на разные компоненты обмена веществ в организме. В частности, экспериментальные исследования продемонстрировали, что систематическое применение карнитина у животных обеспечивает стойкое снижение концентрации липидов в сыворотке крови, а также в паренхиме печени [3]. Несомненный интерес представляют результаты исследований, посвященных влиянию карнитина на метаболизм глюкозы. Было показано, что его введение в организм больных СД обеспечивает повышение чувствительности к инсулину, соответственно, снижая резистентность к нему [4]. Более того, было установлено, что регулярное потребление с пищей карнитина обеспечивает снижение концентрации глюкозы, определяемой в периферической крови натощак, при том что одновременно регистрировалось некоторое повышение концентрации триацилглицерола [5].

Также интерес представляют результаты экспериментального исследования, посвященного изучению возможности использования L-карнитина у животных с ожирением и экспериментальным СД [6]. Оказалось, что его введение обеспечивает уменьшение концентрации глюкозы в крови, повышение чувствительности к инсулину, а также более высокую утилизацию в митохондриях свободных жирных кислот.

Установлено, что как непосредственно карнитин, так и один из его

основных активных метаболитов ацетил-L-карнитин (АЛК) принимают активное участие в функционировании центральной и периферической нервной системы [7]. В частности, помимо энергетического обмена, они участвуют в синтезе ацетилхолина, составляя в систему синтеза нейротрансмиттера большое количество ацетильных оснований. Кроме того, карнитин является неотъемлемым компонентом системы образования миелиновой оболочки нервных волокон [8]. В данной ситуации он обеспечивает синтез достаточного количества фосфолипидов, которые представляют собой структурные элементы клеточных мембран. В условиях эксперимента установлено, что введение в организм животных АЛК повышает концентрацию артемина, обеспечивая тем самым повышение экспрессии фактора роста нервов (NGF) [9]. В настоящее время установлено, что артемин относится к семейству нейротрофических факторов, вырабатываемых в глиальных клетках [10]. Свои защитные эффекты

реализует в отношении разных типов нейронов как за счет собственного нейротрофического действия, так и вследствие активации других систем, обеспечивающих функционирование нервных клеток [11].

Кроме того, в естественных условиях АЛК повышает эффективность функционирования собственной антиоксидантной системы клеток [12], ограничивает проницаемость сосудистой стенки для белков [13], обеспечивает долгосрочную потенциацию пресинаптических mGlu2-рецепторов [14]. Таким образом, результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что АЛК обладает нейропротективным и нейротрофическим эффектами. Кроме того, установлено, что препарат оказывает непосредственно и анальгетический эффект, установленный в условиях поражения периферической нервной системы [15]. Уменьшение болевых ощущений при назначении АЛК было зарегистрировано у пациентов с разными формами полинейропатии [16].

Помимо участия в многочисленных метаболических процессах, АЛК способен оказывать холиномиметический эффект вследствие схожести с молекулой ацетилхолина [17]. Имеются данные о том, что противоболевое действие АЛК может быть в значительной степени связано именно с активацией холинергической нейротрансмиссии, обеспечивающей повышение порога для болевых раздражителей [18]. Данный эффект может быть опосредован повышением экспрессии продуктов гена GRM2 [19].

Таким образом, АЛК является важным элементом метаболических систем, регулирующих липидный и углеводный обмен при СД. Обоснованно предполагать, что обеспечение организма больного АЛК способно облегчить течение заболевания или устранить некоторые из присутствующих ему проявлений. Вместе с тем установлено, что у пациентов, страдающих СД, наблюдается дефицит АЛК. Оказалось, что снижение его концентрации наблюдается не только в крови, но и непосредственно в периферических нервах [20]. Соответственно, было высказано предположение о целесообразности применения АЛК у таких больных с целью восстановления структуры и функции нервной системы.

Данные исследований

Результаты экспериментальных и клинических исследований показали, что многообразные биохимические и физиологические эффекты АЛК дают основания рассматривать его в качестве перспективного средства для восстановления структуры и функции периферического нервного волокна и устранения наиболее значимых для пациента с полинейропатией симптомов, в частности, нейропатической боли [21, 22]. Разнообразные метаболические эффекты, которые АЛК показывает в нервной ткани, дают основание предполагать возможности его применения при разнообразных по своим морфологическим характеристикам и клиническим проявлениям синдромах поражения периферической нервной системы. Учитывая характер воздействий, оказываемых препаратом на обменные процессы в организме, перспективным представляется изучение его применения у пациентов с ДПНП.

В одно из масштабных исследований, посвященных изучению эффективности АЛК у пациентов с ДПНП, были включены 333 пациента [23]. В соответствии с дизайном исследования больные основной группы на протяжении 10 дней получали по 1 г АЛК внутримышечно, в последующем на протяжении 355 дней они ежедневно получали перорально по 2 г АЛК; пациенты группы сравнения на протяжении 1 года с момента включения в исследования получали плацебо. Больные обеих групп получали базовую нормогликемическую и симптоматическую терапию. Оказалось, что через 12 мес терапии у пациентов основной группы имело место снижение интенсивности болевого синдрома (по результатам оценки по визуальной аналоговой шкале) на 39% по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,01$), при том что в группе сравнения снижение интенсивности боли составило только 8%. Клиническое улучшение сопровождалось восстановлением функционального состояния периферических нервов, о чем свидетельствовало нарастание скорости проведения импульса по двигательным волокнам икроножного и чувствительным – локтевого нервов (прирост составил 7,0 и 2,9 м/с соответственно). Существенного изменения скорости проведения по указанным нервам в группе сравнения зарегистрировано не было.

В последующем исследовании клиническая эффективность применения АЛК при лечении пациентов с ДПНП была подтверждена результатами не только электрофизиологического исследования, но и данными гистологического исследования периферических нервов [24]. Авторы установили, что проведенное лечение сопровождалось на-

растанием скорости проведения импульса по периферическим нервам и их регенерацией, о чем свидетельствовали результаты микроскопического исследования икроножного нерва.

ДПНП представляет собой сложный патогенетический процесс, особенности развития и прогрессирования которого определяются выраженностью и характером течения основного заболевания (СД), генетическими особенностями пациента, сопутствующими факторами, способными как инициировать раннее развитие заболевания, так и сделать его течение более мягким и пр. Как правило, эффективность лечения может быть обеспечена одновременным воздействием на разные звенья патогенетического процесса, в связи с чем важным требованием к назначаемым лекарственным препаратам являются обеспечение низкого риска лекарственных взаимодействий и возможность применения в условиях комбинированной терапии.

Опубликованы результаты исследований сравнительной оценки эффективности АЛК и других препаратов, широко применяемых для лечения пациентов с ДПНП. В ходе одного из них проводилось сравнение эффективности АЛК и препарата витамина B₁₂-метилкобаламина [25]. Исследование имело дизайн двойного слепого рандомизированного контролируемого. Всего в него были включены 232 пациента, рандомизированных в 2 группы: 1-ю составили 117 больных, получавших АЛК по 500 мг 2 раза в сутки, 2-ю – 115 пациентов, получавших метилкобаламин по 0,5 мг 2 раза в сутки. Длительность исследования составила 24 нед, его полностью закончили 88% включенных пациентов, что свидетельствует о хорошей переносимости препаратов и низкой частоте отказов от лечения.

При анализе полученных результатов было установлено, что группы не различались между собой по таким показателям, как уменьшение выраженности проявлений нейропатического болевого синдрома (в 1-й группе снижение с 2,35 до 2,11 баллов, $p < 0,0001$, во 2-й – с 2,48 до 2,11 баллов, $p < 0,0001$; различия между группами недостоверны), снижение степени ограничений в повседневной жизни, связанных с болью (увеличение показателей активности с 1,66 до 1,90 в 1-й группе, $p < 0,0001$, и с 1,35 до 1,65 – во 2-й, $p < 0,0001$; различия между группами не носили достоверного характера), динамика выраженности нейропсихологических нарушений в процессе лечения. Авторы констатировали достаточно высокую эффективность АЛК при лечении пациентов с ДПНП и его хорошую переносимость.

Анализируя ограничения результатов проведенного исследования, авторы, во-первых, отметили его относительную краткосрочность (24 нед), что не позволяет оценить эффективность длительных курсов терапии, а также отсроченные результаты лечения и его влияние на отдаленный прогноз заболевания. Во-вторых, даже принимая во внимание высокую биодоступность препарата при его пероральном приеме, следует иметь в виду, что эффективность его парентерального применения может отличаться. По мнению авторов, последующие исследования смогут ответить на эти вопросы и позволят выработать оптимальную тактику применения препарата у больных с ДПНП.

Результаты метаанализа и систематизированного обзора целого ряда исследований эффективности АЛК у пациентов с разными по своему происхождению полинейропатиями, сопровождающимися нейропатическим болевым синдромом, были опубликованы в 2015 г. [21]. В соответствии с критериями проведения, для анализа были отобраны 3 рандомизированных клинических контролируемых исследования, в которые были включены пациенты с ДПНП, и 1, в которое были включены больные с полинейропатией, обусловленной примени-

ем антиретровирусных препаратов; в общей сложности в исследование были включены результаты наблюдения за 523 пациентами.

Результаты анализа показали, что применение АЛК сопровождалось умеренным уменьшением интенсивности болевого синдрома, оцениваемого по визуальной аналоговой шкале, которое, однако, носило достоверный характер по сравнению с группами, получавшими плацебо (95% доверительный интервал – ДИ 0,68–1,72, $p < 0,00001$). Различия носили достоверный характер вне зависимости от способа введения препарата (перорально или парентерально). Более выраженный эффект в отношении купирования болевого синдрома был зарегистрирован у пациентов, страдающих ДПНП (95% ДИ 1,06–1,87, $p < 0,00001$), по сравнению с пациентами с полинейропатией другой этиологии (95% ДИ -0,01–1,43, $p = 0,05$). Серьезных побочных эффектов в результате анализа зарегистрировано не было.

В текущем году были опубликованы результаты очередного систематизированного обзора и метаанализа, в который были включены результаты уже 3 законченных к этому времени рандомизированных клинических исследований и 3 обсервационных исследований, посвященных оценке влияния АЛК на клинические характеристики ДПНП (в первую очередь – интенсивность и характер болевого синдрома) [26]. Кроме того, были проанализированы результаты двух исследований, проведенных с использованием электрофизиологического контроля результатов лечения (электромиография). Всего в эти исследования, удовлетворяющие задачам метаанализа по своей мощности и качеству, были включены 711 пациентов.

Результаты метаанализа также показали, что клинический положительный эффект, в первую очередь в виде уменьшения интенсивности болевого синдрома, сопровождался значительным улучшением со стороны электрофизиологических показателей. На фоне проводимой терапии возрастала скорость проведения импульса, а также амплитуда М-ответа, что может свидетельствовать о процессах восстановления как при демиелинирующем, так и аксональном типах поражения. Нормализация показателей была зарегистрирована как на верхних, так и на нижних конечностях. Анализируя полученные результаты, авторы приходят к выводу о том, что положительный эффект препарата при разных вариантах ДПНП может быть обусловлен не только его положительным влиянием на состояние углеводного и липидного обмена, но и улучшением трофического обеспечения нейронов за счет повышения экспрессии трофических факторов. Указанное предположение, по мнению авторов, убедительно подтверждается результатами проведенных ранее исследований [9, 16].

Важным итогом метаанализа явились констатация хорошей переносимости препаратов АЛК в использованных дозировках, отсутствие значимых нежелательных побочных эффектов, а также отсутствие зарегистрированных случаев лекарственного взаимодействия.

Следует отметить, что, несмотря на то, что в большинство исследований эффективности АЛК были включены пациенты с ДПНП, имеются сведения о его успешном применении у больных с поражением периферической нервной системы другой этиологии. Так, продемонстрирован положительный результат применения АЛК у пациентов с полинейропатией, обусловленной применением цитостатических препаратов [27], а также у больных с ВИЧ-ассоциированной полинейропатией [28, 29]. Эффективность АЛК у таких больных существенно не отличалась от таковой у других препаратов, применяемых для лечения пациентов с полинейропатией (витамины Е, метилкобаламин и пр.). Кроме того, важно, что эффективность сохранялась в условиях длительно проводимой терапии. Результаты этих исследований имеют значитель-

ную ценность, так как свидетельствуют об эффективности применения АЛК у больных с разными механизмами поражения нервных волокон (аксонопатия, демиелинизация, их сочетание), что, после проведения соответствующих масштабных рандомизированных исследований, может явиться основанием для расширения показаний к применению препарата.

Дальнейшие исследования смогут ответить на вопрос об оптимальных суточных дозах АЛК у пациентов с ДПНП. Выбор того или иного режима дозирования будет зависеть не только от эффективности, но и переносимости лечения, а также сроков предполагаемой терапии. Кроме того, требуют уточнения режимы лечения в зависимости от наличия или отсутствия коморбидных состояний (поражение органов-мишеней при СД, аутоиммунные заболевания, избыточное потребление алкоголя), а также характера проводимой терапии по поводу основного заболевания. Вместе с тем приведенные сведения дают основания рассматривать Карнитин в качестве препарата, применение которого обосновано у пациентов с ДПНП в качестве средства патогенетической и симптоматической терапии.

Литература/References

1. Visser N, Notermans N, Linssen R et al. Incidence of polyneuropathy in Utrecht, the Netherlands. *Neurology* 2015; 84 (3): 259–64.
2. Vincent A, Calabek B, Roberts L, Feldman E. Biology of diabetic neuropathy. *Handb Clin Neurol* 2013; 115: 591–606.
3. Sachan DS, Yatim AM. Suppression of aflatoxin B1-induced lipid abnormalities and macromolecule-adduct formation by L-carnitine. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 1992; 11: 205–10.
4. Mingrone G. Carnitine in type 2 diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1033: 99–107.
5. Rahbar AR, Shakerhosseini R, Saadat N et al. Effect of L-carnitine on plasma glycemic and lipidemic profile in patients with type II diabetes mellitus. *Eur J Clin Nutr* 2005; 59: 592–6.
6. Power RA, Hulver MW, Zhang JY et al. Carnitine revisited: potential use as adjunctive treatment in diabetes. *Diabetologia* 2007; 50: 824–832. DOI 10.1007/s00125-007-0605-4
7. Faradji V, Sotelo J. Low serum levels of nerve growth factor in diabetic neuropathy. *Acta Neurol Scand* 1990; 81: 402–6.
8. Levine J, Panchalingam K, McClure RJ et al. Effects of acetyl-L-carnitine and myo-inositol on high-energy phosphate and membrane phospholipid metabolism in zebra fish: a ³¹P-NMR-spectroscopy study. *Neurochem Res* 2003; 28: 687–90.
9. Vivoli E, Di Cesare Mannelli L et al. Acetyl-L-carnitine increases artemin level and prevents neurotrophic factor alterations during neuropathy. *Neuroscience*. 2010; 167: 1168–74. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.03.017>.
10. Sariola H, Saarna M. Novel functions and signalling pathways for GDNF. *J CellSci* 2003; 116 (Pt 19): 3855–62.
11. Baloh RH, Tansey MG, Lampe PA et al. Artemin, a novel member of the GDNF ligand family, supports peripheral and central neurons and signals through the GFRalpha3-RET receptor complex. *Neuron* 1998; 21 (6): 1291–302.
12. Traina G. The neurobiology of acetyl-L-carnitine. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2016; 21: 1314–29.
13. Ido Y, McHowat J, Chang KC et al. Neural dysfunction and metabolic imbalances in diabetic rats: prevention by acetyl-L-carnitine. *Diabetes* 1994; 43: 1469–77. <http://dx.doi.org/10.2337/diabetes.43.12.1469>
14. Chiechio S, Copani A, Iv RWG, Nicoletti F. Acetyl-L-carnitine in neuropathic pain. *CNS Drugs* 2007; 21 (1): 31–8.
15. Malaguarrera M. Carnitine derivatives: clinical usefulness. *Curr Opin Gastroenterol* 2012; 28: 166–76. <http://dx.doi.org/10.1097/MOG.0b013e3283505a3b>
16. Watson JC, Dyck PJB. Peripheral neuropathy: a practical approach to diagnosis and symptom management. *Mayo Clin Proc* 2015; 90: 940–51. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.05.004>.
17. Acetyl-L-carnitine. *Monograph. Altern Med Rev* 2010; 15: 76–83.
18. Curti D, Dagan F, Galmozzi MR, Marzatico F. Effect of aging and acetyl-L-carnitine on energetic and cholinergic metabolism in rat brain regions. *Mech Ageing Dev* 1989; 47: 39–45. PMID: 2542702
19. Onofri M, Ciccocioppo F, Varanese S et al. Acetyl-L-carnitine: from a biological curiosity to a drug for the peripheral nervous system and beyond. *Expert Rev Neurother* 2013; 13: 925–36. DOI: 10.1586/14737175.2013.814930 PMID: 23965166

20. Scarpini E, Doneda P, Pizzul S et al. L-carnitine and acetyl-L-carnitine in human nerves from normal and diabetic subjects. *J Peripher Nerv Syst* 1996; 1: 157–63.
21. Li S, Li Q, Li Y et al. Acetyl-L-carnitine in the treatment of peripheral neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Plos One* 2015; 10: 1–10. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0119479>.
22. Pessoa B, Escudeiro G, Nascimento O. Emerging Treatments for Neuropathic Pain. *Curr Pain Headache Rep* 2015; 19: 56–60.
23. De Grandis D, Minardi C. Acetyl-L-carnitine (levacecarnine) in the treatment of diabetic neuropathy. A long-term, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Drugs R&D* 2002; 3: 223–31.
24. Sima AA, Calvani M, Mehra M, Amato A. Acetyl-L-carnitine improves pain, nerve regeneration, and vibratory perception in patients with chronic diabetic neuropathy: an analysis of two randomized placebo-controlled trials. *Diabetes Care* 2005; 28: 89–94.
25. Li S, Chen X, Li Q et al. Effects of acetyl-L-carnitine and methylcobalamin for diabetic peripheral neuropathy: A multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *J Diabetes Invest* 2016; 7: 777–785. DOI: 10.1111/jdi.12493
26. Veronese N, Sergi G, Stubbs B, the EUGMS special interest group on diabetes. Effect of acetyl-L-carnitine in the treatment of diabetic peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. *Eur Geriatr Med* 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eurger.2017.01.002>
27. Mondal S, Choudhury KB, Sharma S et al. Comparative study among glutamine, acetyl-L-carnitine, vitamin-E and methylcobalamine for treatment of paclitaxel-induced peripheral neuropathy. *Clin Cancer Invest J* 2014; 3: 213–9.
28. Youle M, Osio M. A double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre study of acetyl L-carnitine in the symptomatic treatment of antiretroviral toxic neuropathy in patients with HIV-1 infection. *HIV Med* 2007; 8: 241–50.
29. Herzmann C, Johnson MA, Youle M. Long-term effect of acetyl-L-carnitine for antiretroviral toxic neuropathy. *HIV ClinTrials* 2005; 6: 344–50.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Кабанов Алексей Алексеевич – канд. мед. наук, доц. каф. неврологии и нейрохирургии с курсом фак-та усовершенствования врачей лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

Ханмураева Саида Багдадиновна – аспирант каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного фак-та ФГБОУ ВО ДГМУ

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

Ханмураева Наида Багдадиновна – канд. мед. наук, ассистент каф. клин. фармакологии ФГБОУ ВО ДГМУ

Современные подходы к лечению подагры

С.Е.Мясоедова✉

ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России. 153000, Россия, Иваново, Шереметевский пр-т, д. 8
✉msemee@mail.ru

В статье обобщены сведения о современной тактике лечения подагры на основании последних рекомендаций Ассоциации ревматологов России, Европейской лиги по борьбе с ревматизмом, Американской коллегии ревматологов. Представлены алгоритмы лечения острого подагрического артрита и уратснижающей терапии. Особое внимание уделено селективному ингибитору ксантиноксидазы – фебуксостату, который превосходит аллопуринол по эффективности и безопасности.

Ключевые слова: подагра, уратснижающая терапия, фебуксостат, аллопуринол.

Для цитирования: Мясоедова С.Е. Современные подходы к лечению подагры. Consilium Medicum. 2017; 19 (2): 141–145.

Review

Modern approaches to the treatment of gout

S.E.Myasoedova

Ivanovo State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation. 153000, Russian Federation, Ivanovo, Sheremetevskii pr-t, d. 8
✉msemee@mail.ru

Abstract

The article summarizes information on modern tactics for treating gout on the basis of the latest guidelines of the Association of Rheumatologists of Russia, the European League Against Rheumatism, the American College of Rheumatology. Algorithms for the treatment of acute gouty arthritis and urat-lowering therapy are presented. Particular attention is paid to the selective inhibitor of xanthine oxidase – febuxostat, which is superior to allopurinol in terms of efficacy and safety.

Key words: gout, urat-lowering therapy, febuxostat, allopurinol.

For citation: Myasoedova S.E. Modern approaches to the treatment of gout. Consilium Medicum. 2017; 19 (2): 141–145.

Подагра – системное заболевание, при котором в различных тканях откладываются кристаллы моноурата натрия и у лиц с гиперурикемией развивается воспаление, обусловленное внешнесредовыми и/или генетическими факторами [1].

Эпидемиология и факторы риска

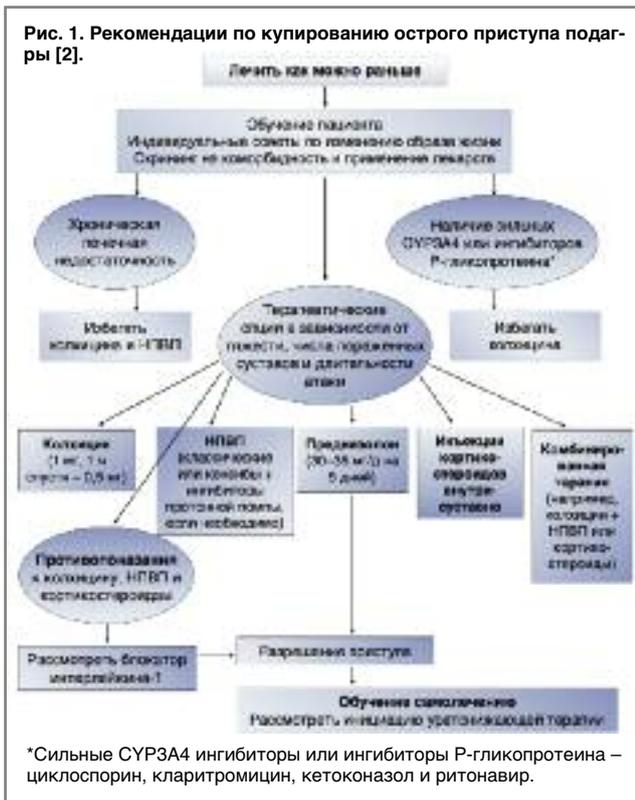
Эпидемиологические исследования свидетельствуют о значительной распространенности подагры. Так, в странах Европы подагра встречается у 0,9–2,5% населения [2], в США – у 4%, в то время как гиперурикемией страдают 21% [3]. Более низкая заболеваемость подагрой в Российской Федерации (0,3%), по-видимому, объясняется поздней диагностикой [4]. Имеются гендерные и возрастные особенности заболевания, которое преимущественно поражает мужчин зрелого и пожилого возраста и женщин в периоде постменопаузы. Заболеваемость подагрой неуклонно растет на протяжении последних 50 лет во всем мире, особенно в странах с развитой экономикой [5]. При этом имеются существенные географические и этнические различия в заболеваемости подагрой, связанные с генетическими факторами. К внешнесредовым факторам риска развития подагры относятся социально-экономические, диетические факторы, коморбидность, прием определенных медикаментов (диуретиков и др.), алкоголя, которые влияют на уровень мочевой кислоты и образование кристаллов моноурата натрия [1, 5]. Рост заболеваемости подагрой происходит параллельно популяционному росту частоты ожирения, артериальной гипертензии, хронической почечной недостаточности, наличие которых ассоциируется с повышенным риском развития заболевания [6]. Результаты многоцентрового российского исследования подтверждают тесную связь подагры с метаболическим синдромом, который встречается у 57% больных подагрой и ассоциирован с наличием ишемической болезни сердца,

сахарным диабетом типа 2, инфарктом миокарда, сердечной и почечной недостаточностью [7].

Главным предиктором развития подагры является гиперурикемия. При превышении определенного уровня содержания мочевой кислоты в сыворотке крови (>400 ммоль/л) происходит насыщение тканей моноуратом натрия, создаются условия для его кристаллизации и, следовательно, развития подагры [8]. С образованием кристаллов начинается субклиническое воспаление, следствием которого являются постепенное образование костных эрозий и деструкция мягких тканей, таких как почечная паренхима. До развития клинически видимых тофусов эти изменения могут быть обнаружены только с помощью современных визуализирующих методов: двойной энергетической компьютерной томографии, компьютерной томографии или ультрасонографии [9]. Редкие приступы острого артрита могут создавать видимость благополучия, в то время как в межприступный период продолжается процесс повреждения тканей, обусловленный персистирующим отложением кристаллов моноурата натрия и воспалением (асимптоматический период). Хроническая подагра в типичных случаях развивается спустя годы после острых приступов и характеризуется исчезновением межприступных периодов, свободных от боли.

Подагра развивается только у 22% лиц с асимптоматической гиперурикемией. К факторам риска развития подагры относятся возраст, диетические пристрастия и коморбидные заболевания, такие как почечная недостаточность, застойная сердечная недостаточность, гиперинсулинемия и ожирение [10]. В свою очередь, возникновение и течение подагры даже при небольшой длительности усугубляет течение артериальной гипертензии и увеличивает риск развития атеросклероза [11].

В организме поддерживается динамический баланс уратов, который определяется, с одной стороны, потреблением пуринов с пищей и эндогенным их синтезом, с



другой – распадом и выведением через почки и кишечник. Снижение почечной экскреции является причиной гиперурикемии в ~90% случаев. У здоровых лиц ~10% мочевой кислоты, отфильтрованной гломерулами, экскретируется в мочу. Остальное количество реабсорбируется органическими ионными транспортерами, такими как транспортер уратов URAT-1, который играет наиболее важную роль в регулировании уровня мочевой кислоты [9].

Принципы терапии

Образование кристаллов – обратимый процесс, что означает возможность контроля заболевания. Кристаллы могут растворяться, когда уровень мочевой кислоты снижается ниже точки супернасыщения сыворотки уратами, т.е. ниже 6,8 мг/дл (400 мкмоль/л). Чем ниже уровень мочевой кислоты, тем быстрее растворятся депозиты кристаллов и тофусы. Поэтому цель терапии подагры – снизить уровень мочевой кислоты ниже точки супернасыщения сыворотки уратами, иногда значительно ниже [9]. Ассоциация ревматологов России рекомендует целевой уровень ниже 6 мг/дл (360 мкмоль/л) [12]. Американская коллегия ревматологов (American College of Rheumatology – ACR) и Европейская лига по борьбе с ревматизмом (European League Against Rheumatism – EULAR) также рекомендуют целевой уровень менее 6 мг/дл (360 мкмоль/л) [2, 12, 13] и более низкий – менее 5 мг/дл (300 мкмоль/л) для больных с тяжелой подагрой (тофусы, хроническая артропатия, частые приступы) [2, 13].

Лечение подагры в соответствии с современными рекомендациями направлено на улучшение исходов заболевания. Для этого необходимо [12, 13]:

- купирование и предотвращение развития приступов подагрического артрита;
- индуцирование разрешения тофусов на фоне длительной терапии;
- эффективное управление коморбидными заболеваниями, которые поддерживают гиперурикемию.

Алгоритм лечения приступа подагрического артрита в соответствии с рекомендациями EULAR представлен на рис. 1 [2].



Алгоритм управления гиперурикемией у больных подагрой включает следующие этапы:

1. Постановка диагноза в соответствии с классификационными критериями диагностики подагры ACR/EULAR (2015 г.) [14].
2. Общие рекомендации по ведению пациентов с подагрой [2]:
 - а) обучение пациента, включающее информацию о патофизиологии заболевания, наличии эффективных методов лечения, коморбидных заболеваниях, принципах лечения острых атак и устранения кристаллов мочевой кислоты путем снижения ее уровня ниже целевого на протяжении всей жизни;
 - б) рекомендации пациенту относительно образа жизни: снижение массы тела, если необходимо – отказ от алкоголя (особенно пива и крепких алкогольных напитков), подслащенных напитков; избегать переизбытка и избыточного потребления мяса и морепродуктов. Поощряется употребление молочных продуктов низкой жирности. Следует рекомендовать регулярную физическую активность;
 - в) систематическое обследование каждого пациента с подагрой с целью диагностики коморбидных заболеваний и сердечно-сосудистых факторов риска, включая почечную недостаточность, ишемическую болезнь сердца, сердечную недостаточность, инсульт, атеросклероз периферических артерий, ожирение, гиперлипидемию, артериальную гипертензию, диабет и курение, что является неотъемлемой частью управления подагрой.
3. Коррекция сопутствующей терапии: отмена петлевых и тиазидных диуретиков по возможности; при артериальной гипертензии предпочтительны лозартан и антагонисты кальция, при гиперлипидемии – статины и фенофибрат [2].
4. Определение показаний к уратснижающей терапии [2]:
 - повторяющиеся атаки острого артрита (≥ 2 в год);
 - тофусы;
 - уратная артропатия;
 - и/или камни в почках;
 - сразу после постановки диагноза в особых группах пациентов: пациенты молодого возраста (<40 лет), или пациенты с очень высоким уровнем мочевой кислоты (>8 мг/дл; 480 мкмоль/л), и/или пациенты с коморбидными заболеваниями (почечная недостаточность, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность).
5. Определение целевого уровня мочевой кислоты [2]. При лечении уратснижающими препаратами рекомендуется

поддерживать уровень мочевой кислоты ниже 6 мг/дл (360 мкмоль/л) у большинства пациентов. Мочевая кислота ниже 5 мг/дл (300 мкмоль/л) рекомендуется для более быстрого растворения кристаллов пациентам с тяжелой подагрой (тофусы, хроническая артропатия, частые атаки) до полного растворения кристаллов и прекращения подагры. Уровень мочевой кислоты ниже 3 мг/дл не рекомендуется сохранять в течение длительного периода.

6. Назначение уратснижающих препаратов [2]. Все уратснижающие препараты начинают применять с низкой дозы и затем титруют до достижения целевого уровня мочевой кислоты. Мочевую кислоту поддерживают на уровне ниже 6 мг/дл (360 мкмоль/л) на протяжении жизни.
7. Профилактика приступов острого подагрического артрита при инициации уратснижающей терапии [2]. Должна быть обсуждена с пациентом и рекомендуется в течение 6 мес после начала уратснижающей терапии. Предпочтение отдается колхицину в дозе 0,5–1 г в день, доза должна быть уменьшена при почечной недостаточности. В случаях почечной недостаточности и при лечении статинами пациент и врач должны иметь настороженность в отношении потенциальной нейротоксичности и/или мышечной токсичности при применении колхицина в качестве средства профилактики. Следует также избегать назначения вместе с колхицином сильных ингибиторов Р-гликопротеина и/или ингибиторов СYP3A4.

Если колхицин плохо переносится или противопоказан, следует рассмотреть применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в низких дозах при отсутствии противопоказаний.

Схема применения уратснижающей терапии представлена на рис. 2 [2].

В качестве уратснижающей терапии 1-й линии применяют ингибиторы ксантиноксидазы – аллопуринол или фебуксостат [2, 13]. Ксантиноксидаза является ключевым ферментом пуринового обмена, с помощью которого из гипоксантина образуется ксантин и затем из последнего также под влиянием ксантиноксидазы – мочевая кислота [8]. Побочным продуктом этих превращений являются реактивные формы кислорода, способные вызвать оксидативный стресс и повреждение тканей, в частности сосудистого эндотелия. Ингибиторы ксантиноксидазы, снижая уровень мочевой кислоты, уменьшают оксидативный стресс и связанную с ним эндотелиальную дисфункцию, которая лежит в основе метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний [15], как правило, сопутствующих подагре и прогрессирующих на ее фоне. Имеются клинические исследования, подтверждающие благоприятное действие ингибиторов ксантиноксидазы на сердечно-сосудистую систему и почки, что явилось основанием для экспертов EULAR рекомендовать возможно более раннее назначение уратснижающей терапии этими препаратами [2].

Первым препаратом этой группы был аллопуринол, который представляет собой изомер гипоксантина и метаболизируется в оксипуринол, который ответственен за большинство эффектов, связанных с обменом мочевой кислоты и метаболизмом пуринов [16]. Аллопуринол снижает концентрацию уратов в крови, моче и общую продукцию пуринов. Имеются клинические исследования, подтверждающие кардиопротективные эффекты аллопуринола [2, 15]. Аллопуринол применяется в мире уже в течение более 40 лет и до недавнего времени был единственным препаратом для лечения подагры в РФ.

Аллопуринол рассматривается в целом как достаточно безопасный препарат с хорошей переносимостью. Вместе с тем применение аллопуринола ограничено у ряда пациен-

тов в связи с его побочными эффектами и особенностями действия [15]. Во-первых, это непереносимость препарата вследствие реакций гиперчувствительности (встречаются редко, менее чем у 2% пациентов, но могут быть фатальными), а также других побочных эффектов, таких как диарея, боль в эпигастрии, кожная сыпь, головная боль, головокружение, сонливость. Во-вторых, недостаточный контроль заболевания у пациентов с почечной недостаточностью, у которых используются более низкие дозы аллопуринола. Но, несмотря на это, побочные эффекты наиболее часто встречаются именно у данных пациентов. В-третьих, у ряда пациентов аллопуринол неэффективен даже при использовании максимальной дозы. В связи с этим возникла необходимость в создании нового препарата аналогичного механизма действия, но лишённого указанных недостатков.

Фебуксостат в отличие от аллопуринола является непуриновым селективным ингибитором ксантиноксидазы. В исследованиях *in vitro* было показано, что он на 2–3 порядка сильнее, чем аллопуринол, ингибирует ксантиноксидазу. В отличие от аллопуринола фебуксостат не действует на другие ферменты пуринового метаболизма, что позволяет считать его селективным ингибитором ксантиноксидазы. Фебуксостат отличается благоприятным профилем фармакокинетики [17]. Препарат быстро и хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте (абсорбция составляет 84%) и на 99% связывается с белками плазмы. Фебуксостат имеет двойной путь выведения: выводится преимущественно через печень, в основном минуя связывание с цитохромом P450, и через почки, где препарат экскретируется в основном в конъюгированном виде. Благодаря этим особенностям не требуется изменения дозы у пожилых пациентов, пациентов с умеренным нарушением функции печени и с умеренной почечной недостаточностью. Достоинством препарата является также отсутствие серьезных реакций взаимодействия с другими препаратами.

Результаты исследований

Преимущества фебуксостата перед аллопуринолом подтверждены рандомизированными контролируемыми многоцентровыми клиническими исследованиями II–IV фазы (FACT, APEX, CONFIRMS и др.), ряд которых включал пациентов из РФ. Была показана большая эффективность фебуксостата в суточной дозе 80 и 120 мг перед аллопуринолом в дозе 300 мг/сут. Отмечены хороший профиль безопасности и отличная переносимость фебуксостата, в том числе у пациентов с умеренной почечной недостаточностью, благодаря преимущественно печеночному метаболизму препарата. Побочные эффекты наблюдались нечасто и включали, главным образом, повышение трансаминаз, гастроинтестинальные расстройства и кожную сыпь. Несмотря на сообщения о возможности перекрестных кожных реакций на фебуксостат и аллопуринол, последние данные это не подтверждают. Поэтому на сегодняшний день аллергические реакции на аллопуринол не являются противопоказанием для назначения фебуксостата, но требуется более тщательное наблюдение за этими пациентами [2]. В клинических исследованиях были продемонстрированы более высокая эффективность и лучшая переносимость фебуксостата по сравнению с аллопуринолом у пациентов с гиперурикемией и подагрой, в особенности у пациентов с почечной недостаточностью, у которых риск побочных эффектов был достоверно ниже при применении фебуксостата [15].

Фебуксостат применяется в Европе, Великобритании и США с 2008 г. и в настоящее время разрешен к применению в РФ. Препарат показан для лечения подагры при противопоказаниях или недостаточной эффективности аллопуринола, который рассматривается как препарат

1-й линии в лечении подагры [2]. В США оба ингибитора ксантинооксидазы – аллопуринол и фебуксостат – рассматриваются как препараты 1-й линии [13]. Начальная доза фебуксостата – 40 мг 1 раз в день, через 2 нед дозу рекомендуется увеличить до 80 мг в день, если не достигнут целевой уровень мочевой кислоты в сыворотке крови. Общая тактика применения фебуксостата не отличается от таковой при лечении аллопуринолом. Лечение не рекомендуется начинать на фоне острого подагрического приступа. Рекомендуется проводить профилактику острого подагрического артрита в течение первых 6 мес после начала лечения фебуксостатом или после последней подагрической атаки, по принципу – что дольше. В качестве средств профилактики используются НПВП, ингибиторы циклооксигеназы-2 или колхицин. Уровень мочевой кислоты в период титрования препарата рекомендуется мониторировать каждые 2–5 нед, наряду с клиническим анализом крови, печеночными тестами и креатинином. После достижения целевого уровня мочевой кислоты в сыворотке крови контроль лабораторных показателей рекомендуется проводить каждые 6 мес при отсутствии изменений в дозе препарата [9].

Помимо ингибиторов ксантинооксидазы для лечения подагры могут использоваться урикозурические препараты (пробенецид и бензбромарон), однако эти препараты отсутствуют в РФ. Урикозурическим эффектом обладают также лозартан и фенофибрат, которые рекомендуется включать в лечение подагры по показаниям. При рефрактерной к лечению подагре в Европе и США используют пеглотиказу – рекомбинантную уриказу для парентерального введения (в РФ не зарегистрирована).

Таким образом, современные методы лечения подагры позволяют управлять этим заболеванием при достижении целевого уровня мочевой кислоты в сыворотке крови на основе обучения пациентов и применения ингибиторов ксантинооксидазы. Появление фебуксостата открывает новые возможности в лечении подагры у широкого круга пациентов, в том числе с ограничениями или противопоказаниями к применению аллопуринола.

Литература/References

- Барскова В.Г., Кудяева Ф.М. Кристаллические артропатии. В кн.: Ревматология: национальное руководство. Под ред. Е.Л.Насонова, В.А.Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008; с. 372–85. / Barskova V.G., Kudyaeva F.M. Kristallicheskie artropatii. V kn.: Revmatologiya: natsional'noe rukovodstvo. Pod red. E.L.Nasonova, V.A.Nasonovoi. M.: GEOTAR-Media, 2008; s. 372–85. [in Russian]
- Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis* 2017; 76 (1): 29–42.
- Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 3136–41.
- Фоломеева О.М., Галушко Е.А., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США. *Научно-практическая ревматология*. 2008; 4: 4–13. / Folomeeva O.M., Galushko E.A., Erdes Sh.F. Rasprostranennost' revmaticheskikh zabolevanii v populatsiakh vzroslogo naseleniia Rossii i SShA. *Nauchno-prakticheskaja revmatologija*. 2008; 4: 4–13. [in Russian]
- Kuo CF, Grainge MJ, Zhang W, Doherty M. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol* 2015; 11 (11): 649–62.
- Денисов И.С., Елисеев М.С., Барскова В.С. Исходы подагры. Обзор литературы. Часть I. Эпидемиология подагры, факторы риска и течение заболевания с развитием хронической тофусной формы. *Научно-практическая ревматология*. 2013; 51 (5): 569–73. / Denisov I.S., Eliseev M.S., Barskova V.S. Iskhody podagry. Obzor literatury. Chast' I. Epidemiologiya podagry, faktory riska i techenie zabolevaniia s razvitiem khronicheskoi tofusnoi formy. *Nauchno-prakticheskaja revmatologija*. 2013; 51 (5): 569–73. [in Russian]
- Барскова В.Г., Елисеев М.С., Денисов И.С. и др. Частота метаболического синдрома и сопутствующих заболеваний у больных подагрой. Данные многоцентрового исследования. *Научно-практическая ревматология*. 2012; 50 (60): 15–8. / Barskova V.G., Eliseev M.S., Denisov I.S. i dr. Chastota metabolicheskogo sindroma i soputstvuiushchikh zabolevanii u bol'nykh podagroi. Dannye mnogotsentrovogo issledovaniia. *Nauchno-prakticheskaja revmatologija*. 2012; 50 (60): 15–8. [in Russian]
- McLean L, Becker MA. The pathogenesis of gout. In: *Rheumatology Fourth Edition*. Edited by Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS et al. Philadelphia, 2008; p. 1813–27.
- Keenan RT. Limitation of the current standarts of care for treating gout and crystal deposition in the primary care setting: a review. *Clin Ther* 2017; 39 (2): 430–40.
- Neogy T. Clinical practice. Gout. *N Engl J Med* 2011; 364: 443–52.
- Логина Т.К., Шостак Н.А. Подагра. В кн.: Руководство по неишемической кардиологии. Под ред. Н.А.Шостак. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; 154–65. / Loginova T.K., Shostak N.A. Podagra. V kn.: Rukovodstvo po neishemicheskoi kardiologii. Pod red. N.A.Shostak. M.: GEOTAR-Media, 2009; 154–65. [in Russian]
- Ревматология: клинические рекомендации. Под ред. акад. РАМН Е.Л.Насонова. 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010; с. 752. / Revmatologiya: klinicheskie rekomendatsii. Pod red. akad. RAMN E.L.Nasonova. 2-e izd., ispr. i dop. M.: GEOTAR-Media, 2010; s. 752. [in Russian]
- Kanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout Part I: Systematic non-pharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64 (10): 1431–46.
- Елисеев М.С. Классификационные критерии подагры (Рекомендации ACR/EULAR). *Научно-практическая ревматология*. 2015; 53 (6): 581–5. / Eliseev M.S. Klassifikatsionnye kriterii podagry (Rekomendatsii ACR/EULAR). *Nauchno-prakticheskaja revmatologija*. 2015; 53 (6): 581–5. [in Russian]
- Bove M, Cicero AFG, Veronesi M, Borghi C. An evidence-based review on urate-lowering treatments: implications for optimal treatment of chronic hyperuricemia. *Vasc Health Risk Manag* 2017; 13: 23–8.
- Emmerson BT. The management of gout. In: *Rheumatology Fourth Edition*. Edited by Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS et al. Philadelphia, 2008; p. 1839–46.
- Барскова В.Г., Ильных Е.В., Насонов Е.Л. Фебуксостат – новый препарат в терапии подагры. *Научно-практическая ревматология*. 2011; 2: 52–8. / Barskova V.G., Il'nykh E.V., Nasonov E.L. Febuksostat – novyi preparat v terapii podagry. *Nauchno-prakticheskaja revmatologija*. 2011; 2: 52–8. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Мясоедова Светлана Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии и эндокринологии ИПО ФГБОУ ВО ИвГМА. E-mail: msee@mail.ru

Обеспечение эффективности и безопасности лечебного процесса у пациентов с поясничной болью

П.Р.Камчатнов^{✉1}, С.Б.Ханмурзаева², А.В.Чугунов¹, Н.Б.Ханмурзаева²

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

²ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет». 367000, Россия, Махачкала, пл. Ленина, д. 1

✉ pavkam7@gmail.com

Поясничная боль (ПБ) представляет собой наиболее распространенный тип скелетно-мышечных болевых синдромов. Вне зависимости от причин ее возникновения ПБ ассоциирована с длительными сроками временной утраты трудоспособности, снижением качества жизни пациентов, значительными материальными затратами на лечение и восстановительные мероприятия. Лечение пациентов с ПБ может вести к развитию нежелательных побочных эффектов, возникновение которых связано с рядом причин, важными среди которых являются выбор и использование неадекватных комбинаций препаратов, превышение суточных и курсовых дозировок лекарственных средств, нарушение рекомендованного врачом режима приема лекарств. Снижению риска побочных эффектов могут способствовать верная оценка клинической ситуации и адекватный выбор лекарственного препарата, строгое следование инструкции по его применению. Рассматривается возможность применения при лечении пациентов с ПБ препарата Нолодатак (флупиртин), обладающего противобольным, миорелаксирующим и нейропротективным эффектами. Анализируются показания и ограничения к его назначению, возможные риски проводимой терапии.

Ключевые слова: поясничная боль, скелетно-мышечные болевые синдромы, флупиртин, Нолодатак, лечение, гепатотоксичность.

Для цитирования: Камчатнов П.Р., Ханмурзаева С.Б., Чугунов А.В., Ханмурзаева Н.Б. Обеспечение эффективности и безопасности лечебного процесса у пациентов с поясничной болью. Consilium Medicum. 2017; 19 (2): 146–150.

Review

Maintenance of efficiency and safety of medical process of patients with a lumbar pain

P.R.Kamchatnov^{✉1}, S.B.Khanmurzaeva², A.V.Chugunov¹, N.B.Khanmurzaeva²

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;

²Dagestan State Medical University. 367000, Russian Federation, Makhachkala, pl. Lenina, d. 1

✉ pavkam7@gmail.com

Abstract

Low back pain (LBP) is the most common type of musculoskeletal pain syndrome. Regardless of the reasons for its occurrence, the LBP is associated with long periods of temporary disability, a decrease in the quality of life of patients, significant material costs of treatment and rehabilitation measures. Treatment of patients with LBP can lead to the development of undesirable side effects, the occurrence of which is associated with a number of reasons, important among which are the selection and use of inadequate drug combinations, the excess of daily and course dosages of drugs, a violation of the recommended medication regimen. A reduction in the risk of side effects can be facilitated by a correct assessment of the clinical situation and an adequate choice of the drug, strict adherence to the instructions for its use. The possibility of using the preparation Nolodatak (flupirtine), which has analgesic, myorelaxing and neuroprotective effects, in the treatment of patients with LBP is considered. The indications and limitations to its purpose, possible risks of the therapy are analyzed.

Key words: low back pain, musculoskeletal pain syndromes, flupirtine, Nolodatak, treatment, hepatotoxicity.

For citation: Kamchatnov P.R., Khanmurzaeva S.B., Chugunov A.V., Khanmurzaeva N.B. Maintenance of efficiency and safety of medical process of patients with a lumbar pain. Consilium Medicum. 2017; 19 (2): 146–150.

Синдром поясничной боли (ПБ) – наиболее распространенный тип скелетно-мышечных болевых синдромов (БС). Подавляющее большинство пациентов с ПБ могут получать и получают лечение в амбулаторных условиях [1]. В то же время в некоторых странах наблюдается тенденция к увеличению числа пациентов, госпитализированных с целью продолжения ранее начатого консервативного лечения, проведения хирургического вмешательства. Также регистрируется значительное увеличение количества проведенных инструментальных обследований, в первую очередь – радиологических (компьютерной, магнитно-резонансной томографии), не оказывающих влияния на выбор терапевтической тактики [2]. Так, например, в Великобритании за период с 1999 по 2013 г. число больных, госпитализированных по поводу ПБ, увеличилось с 127,09 до 216,16 на 100 тыс. населения, а число пациентов, госпитализированных для проведения оперативного лечения, – с 24,5 до 48,8 на 100 тыс. жителей [3]. Число госпитализированных пациентов увеличивается в первую очередь за счет представителей старших возрастных групп и женщин. Суммарные затраты на ведение пациентов с ПБ скла-

дываются из расходов непосредственно на лечение, а также косвенных расходов, связанных с временной утратой способности выполнять свои профессиональные обязанности в достаточном объеме [4]. Учитывая широкую распространенность ПБ в популяции, склонность заболевания к рецидивированию, расходы, связанные с оказанием помощи таким пациентам, представляются колоссальными.

Лечение БС

Важным направлением лечения пациентов с ПБ является максимально раннее и полное устранение БС. Следует иметь в виду, что купирование боли не является самоцелью, а представляет собой эффективный инструмент для обеспечения расширения двигательного режима пациента, максимальной его адаптации к социальной деятельности и уменьшения зависимости от посторонней помощи в повседневном быту и, таким образом, повышения качества жизни. По мере снижения интенсивности боли до приемлемого уровня необходимо подключение реабилитационных мероприятий.

Для устранения БС у пациентов с ПБ в большинстве стран, в том числе в России, используются анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), эффективность которых была убедительно подтверждена многочисленными клиническими исследованиями и явилась основанием для включения в национальные рекомендации по лечению данного контингента больных [5, 6]. Важно, однако, что способность относительно быстро и в эффективно купировать интенсивный БС у значительного количества препаратов ассоциирована с определенным риском развития нежелательных побочных эффектов [7].

В зависимости от особенностей фармакологических эффектов, в частности, от способности ингибировать ту или иную цитохлоксигеназу, НПВП способны оказывать различные побочные эффекты, наиболее частыми среди которых являются поражение слизистой желудка, протромботический эффект, нефро- и гепатотоксичность, повышение артериального давления (АД). Риск их развития повышен у пожилых пациентов, у больных, вынужденных одновременно принимать несколько лекарственных препаратов – ЛП (высокая вероятность лекарственных взаимодействий), при генетических особенностях индивидуума, обуславливающих предрасположенность к поражению различных органов и систем организма. Помимо хорошо известных рисков развития побочных эффектов в виде поражения органов-мишеней, специфичных для определенных классов ЛП, существует проблема чрезмерно широкого применения представителей опиоидов [8]. Их использование может быть связано с повышенным риском развития лекарственной зависимости и использованием не в связи с медицинскими показаниями. Следует подчеркнуть, что надежным способом предупредить осложнения лекарственной терапии является строгое следование инструкции по применению лекарственного средства, назначение его в рекомендованных суточных и курсовых дозах, применение комбинированной терапии, позволяющей добиться более значимого клинического эффекта при назначении препаратов в относительно невысоких дозировках.

Необходимо также отметить, что серьезную проблему представляют собой попытки многих пациентов самостоятельно выбирать ЛП, ориентируясь на информацию, полученную не от медицинского персонала, а из средств массовой информации, от знакомых и родственников, выбор режима приема препаратов из комбинации, основанной на субъективном предпочтении, но не на реальной оценке клинической ситуации (последнее невозможно вследствие отсутствия медицинской подготовки у большинства пациентов). В этой связи создаются условия для возникновения реальной угрозы здоровью, в частности, при применении неадекватных дозировок или комбинаций препаратов, необоснованно длительных курсах терапии, при приеме препаратов в «профилактических», по мнению больного, целях.

Наряду с потребностью достижения надежного и безопасного противоболевого эффекта при лечении пациента с ПБ существует потребность в назначении препаратов, обладающих способностью устранять избыточное локальное напряжение поперечно-полосатой мускулатуры, характерное для большинства таких синдромов, при хорошей переносимости и низкой частоте нежелательных побочных эффектов. В настоящее время миорелаксанты широко применяются в клинической практике, что в ряде стран зафиксировано в национальных рекомендациях по лечению таких больных [9]. В значительной степени этим требованиям отвечает препарат Нолодатак (флупиртина малеат), который около 30 лет широко применяется в качестве противоболевого препарата в странах Евросоюза и целом ряде других государств.

Механизмы действия и эффекты флупиртина

Флупиртин представляет собой неопиоидный анальгетик центрального действия и обладает оригинальным механиз-

мом, в основе которого лежит активация потенциалнезависимых калиевых каналов, вследствие чего достигается стабилизация мембранного потенциала нейрона. Флупиртин активирует потенциалнезависимые медленные калиевые каналы класса Kv7/M, обеспечивая повышенный приток ионов калия в клетку [10]. Вследствие этого повышается мембранный потенциал нейрона, что препятствует распространению электрического импульса. Калиевые ионные каналы этого типа, кодируемые генами KCNQ, широко представлены в разных тканях человеческого организма. В нервной системе экспрессируются 4 типа калиевых каналов – Kv7.2–Kv7.5, представленные в нейронах, обеспечивающих проведение ноцицептивных и вегетативных импульсов, а также в пирамидальных нейронах гиппокампа [11]. Примечательно, что флупиртин был синтезирован и апробирован в клинических условиях до того, как было открыто семейство калиевых каналов, кодируемое KCNQ [12].

Эксперименты, проведенные с участием здоровых добровольцев, показали способность флупиртина, вводимого перорально в терапевтических дозировках, повышать мембранный потенциал миелинизированных аксонов периферических нейронов, тем самым препятствуя деполяризации нейрона и распространению болевых сигналов [13]. Указанная способность позволила выделить флупиртин в отдельный класс ЛП – селективных активаторов нейрональных калиевых каналов (англ.: Selective Neuronal Potassium Channel Opener – SNEPCO). Считается, что модуляция работы калиевых каналов опосредована воздействием препарата на систему регуляторного G-белка [14].

Также флупиртин подавляет активность N-метил-D-аспартат-рецепторов, при том что его влияние на глутаматергическую передачу является потенциалнезависимым и не связано с воздействием на модуляторный глициновый сайт. Высказано предположение о том, что вследствие блокады активирующей амиоацидергической и усиления активности тормозной ГАМКергической нейротрансмиссии реализуются не только противоболевые, но и нейропротективные эффекты флупиртина [12]. Результаты проведенных в последующем экспериментальных исследований показали, что флупиртин обладает способностью связываться с экстрасинаптическими ГАМКергическими рецепторами, содержащими δ -субъединицу, что обеспечивает его противоболевое действие [15]. Оказалось, что в системе нейронов заднего рога спинного мозга модулирующее действие флупиртина на ионные токи вследствие стимуляции ГАМКергических рецепторов по своей значимости превосходит такое, обусловленное активацией калиевых каналов. Ранее эта же группа исследователей показала, что связанное с обезболивающим эффектом повышение активности ГАМК_A-рецепторов при воздействии терапевтических концентраций флупиртина в максимальной степени выражено в нейронах спинных ганглиев и заднего рога и в меньшей – в нейронах гиппокампа [16]. В основе возникающего вследствие применения флупиртина снижения исходно повышенного тонуса поперечно-полосатой мускулатуры, вероятно, также лежит стимуляция ГАМК_A-рецепторов. Возникающий при этом миорелаксирующий эффект препарата носит в большей степени локальный характер, в области исходно повышенного тонуса, практически не вызывая генерализованной мышечной слабости. Результаты ранних экспериментальных исследований фармакологических эффектов флупиртина дают основания предполагать, что он оказывает модулирующее влияние на перцепцию боли вследствие активации нисходящей норадренергической системы [17]. Также несомненный интерес представляет нейропротективный эффект флупиртина [18]. Это свойство препарата может иметь практическую область применения, учитывая, что длительный БС как непосредственно, так и посредством диссомнических и депрессивных расстройств способен вести к функциональным и структурным изменениям,

а при определенных условиях – и гибели нейронов головного мозга.

В последние годы появились сведения о том, что применение флупиртина в культуре клеток гладкой мускулатуры способно оказывать значимый расслабляющий эффект на мускулатуру детрузора, констрикция которых вызывалась добавлением в культуру ткани бетанехола [18]. Данный эффект обусловлен селективной активацией ионных каналов KV7.4, расположенных на миоцитах детрузора мочевого пузыря. Эффект носил дозозависимый характер, что было подтверждено и результатами других экспериментальных исследований [19]. По мнению исследователей, обнаруженное свойство флупиртина со временем позволит расширить возможности для применения препарата [20].

Сочетание противоболевого и антиспастического эффектов флупиртина позволяет предотвратить трансформацию острой боли в хроническую, а при сформировавшемся хроническом БС применение данного препарата ведет к снижению его интенсивности или полному устранению. Следует также отметить, что дальнейшие исследования в области патофизиологии и биохимии передачи болевых импульсов, формирования алгической системы, а также уточнение фармакологических эффектов препарата смогут обнаружить и другие точки приложения флупиртина и расширить представления о механизмах его действия.

Важно, что противоболевое действие препарата не связано с его взаимодействием с опиоидными и бензодиазепиновыми рецепторами и метаболизмом простагландинов. В терапевтических концентрациях он не взаимодействует с α_1 -, α_2 -адренорецепторами, серотониновыми 5HT₁-, 5HT₂-рецепторами, дофаминовыми, центральными M- и H-холинорецепторами, а также с синаптическими ГАМКергическими рецепторами, активация которых опосредует как положительные, так и негативные эффекты бензодиазепиновых производных. Совокупность указанных фармакологических эффектов препарата имеет серьезное значение, так как определяет профиль его переносимости и безопасности. Не вызывает сомнения, что применение флупиртина лишено риска развития таких серьезных побочных эффектов, как изменение уровня АД, протромботический и ulcerогенный эффекты. Препарат не обладает эйфоризирующим действием и не вызывает лекарственной зависимости, что имеет серьезное значение, учитывая психологические особенности пациентов с БС, а также характер реагирования больного на имеющееся заболевание.

Проведенные многочисленные исследования продемонстрировали достаточную эффективность флупиртина при БС различного происхождения, в частности, послеоперационной, скелетно-мышечной и иной боли [21]. По своей противоболевой активности, переносимости, а также комфортности лечения в соответствии с оценкой пациентов флупиртин не только не уступал большинству традиционно назначаемых для купирования боли препаратов, но часто превосходил их.

Учитывая ряд несомненных достоинств препарата и социальную значимость проблемы ПБ, значительные ожидания были связаны с применением флупиртина именно у данной категории больных. Эффективность его у пациентов с острыми и хроническими скелетно-мышечными БС была установлена в ходе ряда мультицентровых исследований, дизайн и мощность которых позволяют считать полученные результаты убедительными [22, 23]. Было установлено, что применение препарата в терапевтических дозировках способно полностью купировать или снижать до приемлемого уровня интенсивность БС, восстанавливать правильное распределение мышечного тонуса, обеспечивая нормализацию биомеханики и создавая предпосылки для проведения реабилитационных мероприятий. Опубликованные результаты клинических исследований свидетельствуют также о хорошей переносимости препарата,

незначительном количестве побочных эффектов, в частности, об отсутствии развития зависимости и привыкания даже при длительном курсе лечения. На протяжении длительного периода времени препарат применялся в ряде стран, в частности в Германии, для лечения пациентов с различными формами ПБ [24].

Результаты исследований

Несмотря на длительный период изучения эффективности флупиртина, интерес к препарату не пропал и в настоящее время. Исследования, посвященные оценке его эффективности и переносимости, сопоставлению результатов лечения с другими ЛП, продолжают идти до настоящего времени. Недавно законченное исследование показало, что противоболевой эффект флупиртина (назначался по 400 мг/сут) оказался сопоставим с трамадолом (назначался по 200 мг/сут), при том что переносимость флупиртина была намного лучше [24].

Имеются результаты отечественных исследований изучения эффективности применения флупиртина у пациентов с ПБ. В одно из первых исследований, проведенных на базе поликлиник Москвы, изначально были включены 100 больных с ПБ, но 10 из них в последующем выбыли из исследования по причинам, не связанным с переносимостью флупиртина [25]. Окончательно проведен анализ результатов лечения 90 пациентов с ПБ, из них 41 мужчина и 49 женщин, средний возраст – от 37 до 68 лет (58,0±9,3 года). Флупиртин назначался по 100 мг 3 раза в сутки на протяжении 2 нед. Комплексное клиническое обследование проводили до начала и сразу после окончания курса лечения.

На момент включения в исследование у 51 (56,7%) больной имела место изолированная ПБ, у 30 (33,3%) – ПБ в сочетании с односторонней и у 9 (10,0%) – двусторонней радикулопатией IV и V поясничных корешков. Исходная выраженность БС в соответствии с числовой рейтинговой шкалой (ЧРШ) составила 69,7±4,3 балла, визуальной аналоговой шкалой (ВАШ) – 2,51±0,27 балла, степень ограничений в повседневной жизни в соответствии с опросником повседневной активности (ОПА) – 7,5±0,2 балла. Максимальная интенсивность БС имела место у больных с двусторонней радикулопатией, менее выраженным он оказался при изолированной ПБ (отличия не носили достоверного характера), более выраженное ограничение повседневной активности имело место у пациентов с двусторонней радикулопатией.

Поле проведенного лечения выраженность БС снизилась практически в 4 раза в соответствии с ЧРШ (до 17,6±0,11 балла; $p<0,01$) и в 2,5 раза в соответствии с ВАШ (1,04±0,09 балла; $p<0,0001$). Одновременно было отмечено расширение способности больных к самообслуживанию в 3 раза по шкале ОПА (2,6±0,28 балла; $p<0,0001$). К окончанию периода наблюдения отсутствовали существенные изменения выраженности диссомнических нарушений – значения составили соответственно 5,34±0,41 и 4,96±0,52 балла ($p=0,324$). Также отсутствовала связь выраженности сонливости и интенсивности БС по ВАШ ($r=0,033$; $p=0,661$) и ЧРШ ($r=0,156$; $p=0,113$). Не было выявлено связи выраженности дневной сонливости с длительностью БС и его клиническими особенностями. Имелась зависимость выраженности дневной сонливости до начала лечения и после его окончания ($r=0,729$; $p<0,01$). Полученные данные позволяют предположить отсутствие связи нарушений сна с приемом флупиртина или особенностей БС в наблюдавшейся группе больных.

Суммарная оценка эффективности лечения показала, что хороший эффект в виде полного устранения БС, восстановления способности к самообслуживанию и регресса неврологической симптоматики наблюдался у 59 (65,6%) больных. Удовлетворительный эффект (полное устранение БС при сохранении элементов ограничения повседневной активно-

сти и симптомов радикулопатии) имел место у 24 (26,7%) пациентов. Умеренный эффект (наличие остаточного БС, ограничения повседневной активности и наличие симптомов радикулопатии) был зарегистрирован у 7 (7,8%) больных. Ни один из пациентов не отметил полного отсутствия эффекта от проводимого лечения. Побочные эффекты в виде ощущения общей слабости и неспецифического головокружения имели место у 1 пациента, указанные явления сохранялись на протяжении 3 сут и регрессировали самостоятельно, не потребовав изменения режима приема препарата.

Имелась положительная корреляционная связь между длительностью БС, предшествующего началу лечения, с одной стороны, и его выраженностью к моменту окончания наблюдения (двухнедельный курс лечения) – с другой. Так, значения коэффициента корреляции между длительностью БС и ЧРШ составили $r=0,538$ ($p<0,01$), ВАШ – $r=0,419$ ($p<0,01$), ОПА – $r=0,419$ ($p<0,01$) соответственно. Кроме того, была выявлена связь между высокими значениями ВАШ и ОПА к окончанию курса лечения и наличием корешкового БС ($r=0,266$, $p<0,03$; $r=0,286$, $p<0,03$). Предиктором недостаточной эффективности проведенной терапии оказалось наличие предшествующего одно- или двустороннего корешкового синдрома – КС ($Z=3,674$; $p<0,001$). Интересно, что суммарная оценка эффективности лечения не была связана с наличием или отсутствием КС. Полученные данные позволяют рассматривать позднее начало лечения и наличие КС в качестве предикторов относительно низкой эффективности проводимого лечения.

Результаты более чем 13-летнего опыта клинического применения флупиртина позволили констатировать его высокую эффективность как противовоспалительного средства. Вместе с тем результаты наблюдения за большим числом пациентов с разнообразными по своему патогенезу, выраженности и клиническим характеристикам БС свидетельствуют, что у отдельных пациентов имеется возможность развития нежелательных побочных эффектов, в частности поражения печени. С целью изучения частоты встречаемости случаев поражения печени при приеме различных ЛП в Германии было проведено проспективное исследование, проведенное по типу «случай–контроль» (Berlin Case-Control Surveillance Study FAKOS) [26]. Исследование проводилось на базе 51 стационара Берлина с 2002 по 2011 г., в ходе него было зарегистрировано 198 случаев острого

идиопатического гепатита. Две группы сравнения составили 377 госпитализированных больных и 708 амбулаторных пациентов. Авторами анализировались анамнестические, клинические данные, биохимические показатели и результаты гистологического исследования. На основании результатов опроса пациентов и анализа медицинской документации выяснялась связь между приемом ЛП и развитием поражения печени.

Результаты исследования показали, что ряд препаратов с ранее установленным гепатотоксическим действием (фенпрокумон, амиодарон, клозапин, флупиртин) у отдельных пациентов оказались причинным фактором развития поражения печени. Из всей группы наблюдавшихся больных только у 7 поражение печени представлялось возможным связать с применением флупиртина. Кроме того,

было установлено, что гепатотоксическое действие присуще таким ЛП, как ингибиторы ангиотензина II и бипиридина, токсичность которых является исключительно редким явлением. Авторы констатировали возможность гепатотоксического действия, выявленного в условиях реальной клинической практики, у большого количества лекарственных средств, в том числе и у тех, у которых оно ранее не было зарегистрировано. Сделанные выводы позволили рекомендовать длительный мониторинг гепатотоксического эффекта препаратов, даже широко применяемых в клинической практике с целью выявить вероятный спектр побочных эффектов, информация о котором в последующем может быть внесена в инструкции по их применению. Важным итогом указанного исследования явилось установление низкой частоты гепатотоксиче-

ского действия флупиртина. Наличие у него гепатотоксического гепатоцеллюлярного эффекта было отмечено и в другом исследовании, в котором применение препарата на протяжении достаточно длительного периода времени (от 4 до 8 нед.) сопровождалось повышением в крови уровня гепатоспецифических ферментов [27].

В настоящее время доказано, что гепатотоксичность флупиртина ассоциирована с относительно нечасто встречающимся полиморфизмом генов HLA [28]. Авторы высказывают предположение о том, что именно с обнаруженным полиморфизмом связаны случаи токсического поражения печени при приеме других ЛП. Результаты исследований, посвященных изучению гепатотоксического действия флупиртина, показали, что истинная частота тяжелых осложнений при его применении относительно невелика, однако они свидетельствуют о необходимости внимательного отношения к назначению препарата, с учетом его эффективности и потенциальной токсичности в зависимости от конкретной клинической ситуации.

В целом, несмотря на имеющие отдельные сообщения о возможности развития клинически значимого поражения печени, связанного с применением флупиртина, большинство исследователей отмечают хорошую переносимость препарата. Так, результаты опубликованного в 2014 г. обзора эффективности и переносимости флупиртина подтвердили, что препарат характеризуется достаточной эффективностью при лечении пациентов с БС различного происхождения и хорошей переносимостью [29]. Среди наиболее частых побочных эффектов были отмечены преходящее ощущение общей слабости и несистемное головокружение. Гепатотоксичность, по мнению авторов обзора, является редким нежелательным побочным эффектом. Необходимо подчеркнуть, что в данном обзоре анализировались результаты применения препарата очень длительными курсами – от 7 мес до 22 лет. При анализе эффективности и безопасности применения флупиртина у пожилых пациентов было отмечено, что при назначении ацетаминофена, метамизола и флупиртина риск развития нежелательных побочных эффектов существенно ниже, чем при использовании НПВП [30]. По мнению авторов исследования, опасность применения последних у пожилых пациентов обусловлена имеющейся коморбидностью, нередко имеющейся необходимостью длительного применения препаратов и проведения повторных курсов лечения. Авторы указанного обзора отмечают хорошую переносимость флупиртина, из существующих побочных эффектов отмечая только возможность развития избыточной сонливости.

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день сведения позволяют рассматривать Нолодатак (флупиртин) в качестве эффективного ЛП для лечения пациентов с ПБ. Препарат показан тем пациентам, нуждающимся в купировании БС, у которых риск гастроинтестинальных или кардиоваскулярных осложнений превышает потенциальную пользу от применения НПВП. Осторожности требует назначение препарата пациентам с установленными заболеваниями печени. Точное следование инструкции по применению препарата, верная оценка клинической картины заболевания, в том числе наличия сопутствующих соматических заболеваний, способны обеспечить эффективность и безопасность лечебного процесса.

Литература/References

- 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.

- Mafi J, McCarthy E, Davis R, Landon B. Worsening Trends in the Management and Treatment of Back Pain. *JAMA Intern Med* 2013; 173 (17): 1573–81.
- Sivasubramanian V, Patel H, Ozdemir B et al. Trends in hospital admissions and surgical procedures for degenerative lumbar spine disease in England: a 15-year time series study. *BMJ Open* 2015; 5: e009011. DOI:10.1136/bmjopen-2015-009011
- 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: 2163–96.
- 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]
- Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Каратеев А.Е. и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. *Научно-практическая ревматология*. 2016; 54 (3): 247–65. / Nasonov E.L., Yakhno N.N., Karateev A.E. i dr. Obshchie printsipy lecheniia skelnetno-myshechnoi boli: mezhdistsiplinarnyi konsensus. *Nauchno-prakticheskaia revmatologiya*. 2016; 54 (3): 247–65. [in Russian]
- Есин Р.Г., Лотфуллина Н.З., Есин О.Р. Цервикалгия, дорзалгия, люмбагия. Дифференциальная диагностика, дифференцированная терапия. Казань: ИИЦ УД Президента РТ, 2015. / Esin R.G., Lotfullina N.Z., Esin O.R. Tservikalgiia, dorzalgia, liumbalgia. *Differentsial'naiia diagnostika, differentsirovannaia terapiia*. Kazan': IITs UD Prezidenta RT, 2015. [in Russian]
- Ueberall A, Eberhardt A, Mueller-Schwefe H. Quality of life under oxycodone/naloxone, oxycodone, or morphine treatment for chronic low back pain in routine clinical practice. *Int J Gen Med* 2016; 9: 39–51.
- Qaseem A, Wilt T, McLean R et al. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2017; DOI: 10.7326/M16-2367
- Brown D, Passmore G. Neural KCNQ (Kv7) channels. *Br J Pharmacol* 2009; 156 (8): 1185–95.
- Rivera-Arconada I, Vicente-Baz J, Lopez-Garcia J. Targeting Kv7 channels in pain pathways. *Oncotarget* 2017; DOI: 10.18632/oncotarget.15261
- Szelenyi I. Flupirtine, a re-discovered drug, revisited. *Inflamm Res* 2013; 62 (3): 251–8.
- Fleckenstein J, Sittl R, Aeverbeck B et al. Activation of axonal Kv7 channels in human peripheral nerve by flupirtine but not placebo – therapeutic potential for peripheral neuropathies: results of a randomised controlled trial. *J Transl Med* 2013; 11: 34–9.
- Kornhuber J, Bleich S, Wiltfang J et al. Flupirtine shows functional NMDA receptor antagonism by enhancing Mg²⁺ block via activation of voltage independent potassium channels. *J Neural Transm* 1999; 106 (9–10): 857–67.
- Klinger F, Bajric M, Salzer I et al. δ -Subunit-containing GABAA receptors are preferred targets for the centrally acting analgesic flupirtine. *Br J Pharmacol* 2015; 172 (20): 4946–58.
- Klinger F, Geier P, Dorostkar M et al. Concomitant facilitation of GABAA receptors and KV7 channels by the non-opioid analgesic flupirtine. *Br J Pharmacol* 2012; 166: 1631–42.
- Harish S, Bhuvana K, Bengalorkar M, Kumar T. Flupirtine: Clinical pharmacology. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2012; 28 (2): 172–7.
- Klawe C, Maschke M. Flupirtine: pharmacology and clinical applications of a nonopioid analgesic and potentially neuroprotective compound. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10 (9): 1495–500.
- Bientinesi R, Mancuso C, Martire M et al. KV7 channels in the human detrusor: channel modulator effects and gene and protein expression. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2017; 390 (2): 127–37.
- Takagi H, Hashitani H. Effects of K(+) channel openers on spontaneous action potentials in detrusor smooth muscle of the guinea-pig urinary bladder. *Eur J Pharmacol* 2016; 789: 179–86.
- Ahuja V, Mitra S, Kazal S, Huria A. Comparison of analgesic efficacy of flupirtine maleate and ibuprofen in gynaecological ambulatory surgeries: A randomized controlled trial. *Indian J Anaesth* 2015; 59 (7): 411–5.
- Mueller-Schwefe G. Flupirtine in acute and chronic pain associated with muscle tension. Results of a postmarket surveillance study. *Fortschr Med Orig* 2003; 121 (1): 11–8.
- Ueberall MA, Mueller-Schwefe GH, Terhaag B. Efficacy and safety of flupirtine modified release for the management of moderate to severe chronic low back pain: results of SUPREME, a prospective randomized, double-blind, placebo- and active-controlled parallel-group phase IV study. *Curr Med Res Opin* 2012; 28 (10): 1617–34.
- Worz R, Stroehmann I. Ruckenschmerzen: Leitlinien der medikamentosen therapie. *Munch Med Wschr* 2000; 142: 27–33.
- Камчатнов П.Р., Батышева Т.Т., Ганжула П.А. и др. Применение каталдона у больных со спондилогенной дорсопатией. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2006; 106 (11): 46–9. / Kamchatnov P.R., Batsheva T.T., Ganzhula P.A. i dr. Priimenenie katadolona u bol'nykh so spondilogennoi dorsopatii. *Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2006; 106 (11): 46–9. [in Russian]
- Douros A, Bronder E, Andersohn F et al. Drug-induced liver injury: results from the hospital-based Berlin Case-Control Surveillance Study. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 79 (6): 988–99.
- Michel M, Radziszewski P, Falconer C et al. Unexpected frequent hepatotoxicity of a prescription drug, flupirtine, marketed for about 30 years. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 73 (5): 821–5.
- Nicoletti P, Werk A, Sawle A et al. HLA-DRB1*16: 01-DQB1*05: 02 is a novel genetic risk factor for flupirtine-induced liver injury. *Pharmacogenet Genomics* 2016; 26 (5): 218–24.
- Wörz R. Longterm treatment of chronic pain patients with flupirtine on hepatotoxicity and persistent effectiveness from 7 months to 22 years. *MMW Fortschr Med* 2014; 156 (Suppl. 4): 127–34.
- Burkhardt H, Wehling M. Non-opioid pain medication in the elderly. *Schmerz* 2015; 29 (4): 371–9.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Ханмураева Саида Багавдиновна – аспирант каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного фак-та ФГБОУ ВО ДГМУ

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

Ханмураева Наида Багавдиновна – канд. мед. наук, ассистент каф. клин. фармакологии ФГБОУ ВО ДГМУ

Медленно действующие симптоматические средства в терапии остеоартроза

Е.Ю.Погожева, В.Н.Амирджанова[✉]

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А.Насоновой». 115522, Россия, Москва, Каширское ш., д. 34а
[✉]lifequality@yandex.ru

В статье представлены определение остеоартроза (ОА), основные проявления заболевания, отмечены проблемы терапии ОА, приведен алгоритм ведения пациентов с ОА, подчеркивается важность образовательных программ, сочетания фармакологических и нефармакологических методов лечения, описан подход к назначению обезболивающей терапии. Обсуждается применение медленно действующих симптоматических средств, обладающих высокой безопасностью, симптоммодифицирующим и потенциальным структурно-модифицирующим действием. Представлены данные об особенностях механизма действия, клинической эффективности и безопасности хондроитина сульфата, глюкозамина и их комбинации. Приведены данные клинических исследований препарата Артра®, показана его эффективность в отношении болевого синдрома и улучшения функции суставов у пациентов с ОА, отмечены хорошая безопасность и переносимость препарата, а также его способность сохранять эффект после окончания терапии.

Ключевые слова: остеоартроз, медленно действующие симптоматические средства, хондроитин сульфат, глюкозамин, Артра.

Для цитирования: Погожева Е.Ю., Амирджанова В.Н. Медленно действующие симптоматические средства в терапии остеоартроза. Consilium Medicum. 2017; 19 (2): 152–156.

Review

Slow acting symptomatic agents in the therapy of osteoarthritis

Е.Ю.Погожева, В.Н.Амирджанова[✉]

V.A.Nasonova Research Institute of Rheumatology. 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 34a
[✉]lifequality@yandex.ru

Abstract

The article presents the definition of osteoarthritis (OA), the main manifestations of the disease, the problems of OA therapy, the algorithm for managing patients with OA, the importance of educational programs, the combination of pharmacological and non-pharmacological methods of treatment, and the approach to prescribing analgesic therapy. The use of slow-acting symptomatic agents with high safety, symptom-modifying and potential structural-modifying action is discussed. Data on the features of the mechanism of action, clinical efficacy and safety of chondroitin sulfate, glucosamine and their combination are presented. The data of clinical trials of the preparation Arthra® is presented, its effectiveness in relation to pain syndrome and joint function improvement in patients with OA is shown, the safety and tolerability of the drug are noted, as well as its ability to preserve the effect after the end of therapy.

Key words: osteoarthritis, slow acting symptomatic means, chondroitin sulfate, glucosamine, Arthra.

For citation: Pogozheva E.Yu., Amirdzhanova V.N. Slow acting symptomatic agents in the therapy of osteoarthritis. Consilium Medicum. 2017; 19 (2): 152–156.

Остеоартроз – ОА (остеоартрит) – гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь хряща, а также субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы и периартикулярных мышц [1]. В патологический процесс наиболее часто вовлекаются коленные, тазобедренные суставы, суставы кистей и позвоночника. Возникающие при этом боль и ограничение подвижности суставов значительно снижают качество жизни пациентов.

ОА отличается большой распространенностью и затрагивает преимущественно лиц среднего и пожилого возраста, имеющих широкий спектр сопутствующей патологии. В связи с этим помощь таким пациентам является сложной медицинской и социальной задачей. Основной целью терапии в данном случае являются устранение боли, улучшение функции суставов и по возможности замедление или предотвращение прогрессирования болезни.

Хронический болевой синдром вынуждает пациентов с ОА длительно принимать анальгетические и противовоспалительные препараты. Известно, что терапия нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) при ОА является непростой задачей в основном из-за часто встречающейся у людей среднего и пожилого возраста коморбидной патологии. Наиболее распространенные побочные эффекты НПВП напрямую связаны с основным

механизмом действия препаратов данной группы, а именно с подавлением циклооксигеназы-1-зависимого синтеза простагландинов, т.е. являются класс-специфическими [2]. К этим побочным эффектам относятся поражение желудочно-кишечного тракта, нарушение агрегации тромбоцитов, функции почек, негативное влияние на систему кровообращения. В связи с этим большой интерес вызывает применение медленно действующих симптоматических средств, обладающих высокой безопасностью и потенциальным структурно-модифицирующим действием. К ним относят хондроитин сульфат (ХС), глюкозамин, диацереин, гиалуроновую кислоту, неомыляемые соединения авокадо/соевых бобов.

Наибольшим количеством доказательств клинической эффективности обладают структурные аналоги хряща – глюкозамин и ХС. Данные препараты внесены в рекомендации Европейской антиревматической лиги (EULAR) [3], обновленные Рекомендации Общества по изучению ОА (OARSI) 2010 г. по лечению ОА коленных и тазобедренных суставов [4], а также в алгоритм ведения больных ОА коленных суставов в реальной клинической практике, предложенный европейским обществом по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO) в 2014 г. [5]. В нем подчеркивается важность сочетания медикаментозных и немедикаментозных методов лечения. Большое значение придается образовательным программам, которые ориентируют пациентов на изменение образа жизни, снижение избыточной массы тела

Отечественные исследования, посвященные препарату Артра® [25–28]					
Автор, год исследования	Продолжительность исследования	Локализация ОА	Препараты, суточная доза	Число больных	Результаты
Л.И.Алексеева, Н.В.Чичасова, О.И.Мендель и соавт., 2005	9 мес	Коленные суставы	Артра® + диклофенак 100 мг; диклофенак 100 мг	203; 172	Динамика WOMAC: снижение боли и утренней скованности после 1 мес и улучшение функционального состояния после 6 мес терапии у больных, получавших препарат Артра®, по сравнению с группой диклофенака ($p=0,0003$; 0,025 и 0,00001 соответственно). Сохранение эффекта через 3 мес после отмены терапии у больных основной группы. Снижение потребности в НПВП в основной группе (через 1 мес лечения диклофенак был отменен у 12,2%, через 4 мес – у 40%, а через 6 мес – у 60% больных). Нежелательные явления в основной группе выявлены у 2 пациентов, а в контрольной группе – у 35
М.С.Светлова, 2006	6 мес	Коленные суставы	Артра®	56	Уменьшение индекса WOMAC (боль), улучшение функции суставов у 88% больных, более выраженное при I и II стадиях ОА. Снизились (у 62%) либо полностью отпала (у 38% больных) потребность в НПВП
С.С.Родионова и соавт., 2016	3 мес	Коленные суставы	Артра®	3077 (многоцентровое)	56,2% больных получали НПВП. Снижение интенсивности боли на фоне приема препарата Артра® через 1 мес от начала терапии. Лечебный эффект увеличивался с длительностью приема препарата. Снижение потребности в НПВП спустя 1 мес на 6,8%, через 3 мес – на 37,3%
О.Ю.Майко и соавт., 2016	12 мес	Коленные, тазобедренные суставы	Артра®; Структурм	60; 60	Терапия обоими препаратами приводила к уменьшению болевого синдрома (боль по ВАШ в покое и при ходьбе), улучшению функционального состояния суставов (индексы Лекена, WOMAC) и качества жизни (EQ-5D). Снижение потребности в НПВП более чем на 50%. Нормализация параметров ультразвукового исследования в суставах у больных гонартрозом у 40–42,5%, коксартрозом – у 30% больных. Наибольшая эффективность лечения обоими препаратами была у больных гонартрозом I и II рентгенологической стадии при назначении препарата Артра®

(разгрузку суставов), занятие лечебной физкультурой, а также способствуют пониманию пациентом природы заболевания и механизмов разных методов лечения.

При сохранении суставных болей рекомендованы консультация физиотерапевта (использование брейсов, стелек), назначение парацетамола в дозе не более 3 г/сут и/или глюкозамина сульфата (ГС) и ХС (или их сочетания), локальных форм НПВП.

При неэффективности данных методов лечения рекомендуют пероральный прием НПВП. Следующим шагом усиления терапии является внутрисуставное введение препаратов гиалуроновой кислоты и глюкокортикоидов. На последнем этапе консервативного лечения показано назначение слабых опиоидов или дулоксетина, при неэффективности которых решается вопрос о хирургическом лечении (эндопротезирование сустава или отдельных его частей).

Глюкозамин представляет собой моноаминосахарид, который синтезируется в организме из глюкозы посредством гексозаминного биосинтетического пути. В качестве лекарственных средств в основном используются ГС и глюкозамина гидрохлорид (ГГ). Экзогенный глюкозамин поступает в плазму крови и синовиальную жидкость [6], период его полувыведения составляет около 15 ч [7].

Предположительно основными механизмами действия являются противовоспалительные эффекты, связанные с подавлением экспрессии матричной РНК воспалительных медиаторов и матриксных металлопротеиназ посредством влияния на нуклеарный фактор κB [8], а также усилением анаболических процессов [9], стимуляцией дифференцировки клеток [10] и антиоксидантными эффектами [11].

Клиническая эффективность глюкозамина была показана в многочисленных клинических испытаниях, вошедших в систематические обзоры и метаанализы [12, 13], включая Кохрановский обзор «Глюкозамин в лечении остеоартрита», содержащий публикации до января 2005 г. [14]. Также отмечен высокий уровень безопасности терапии ГА. Частота и характер побочных эффектов не отличались от плацебо, они встречались значительно реже, чем при приеме НПВП.

В другом систематическом обзоре 2005 г. [15], включавшем двойные слепые рандомизированные контролируемые испытания продолжительностью не менее 1 года, также отмечалось превосходство ГС над плацебо в отношении уменьшения болевого синдрома и улучшения подвижности суставов. При этом риск прогрессирования ОА снижался на 54%.

Интересными представляются данные 8-летнего наблюдения, оценка результатов которого проводилась через 5 лет после завершения исследований [16]. Из 414 пациентов 340 завершили курс лечения продолжительностью не менее 1 года (172 принимали ГС и 168 плацебо); 81% пациентов участвовал в отдаленном наблюдении. Оказалось, что относительный риск эндопротезирования коленных суставов для ГС на 57% меньше, чем для плацебо. Проведенный фармакоэкономический анализ показал, что прием ГС во время исследования приводил к значимо меньшим расходам на лечение в дальнейшем.

ХС представляет собой естественный хондроитин (полисахаридная молекула гликозаминогликана) с ковалентно присоединенным к нему сульфатом. Механизмы

действия ХС достаточно разнообразны и включают противовоспалительную, антиоксидантную активность, увеличение синтеза протеогликанов и гиалуроновой кислоты, что суммировано в обзоре N. Volpi (2006 г.) [17].

О клинической эффективности ХС свидетельствуют результаты метаанализа 7 рандомизированных контролируемых исследований, включавших 703 больных с ОА крупных суставов, принимавших ХС (372 пациента) и плацебо (331 пациент) [18]. При анализе полученных данных установлено, что эффективность ХС превышает плацебо по таким показателям, как боль по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), индекс Лекена и глобальная оценка результатов лечения больных.

В нескольких рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях было показано влияние ХС на динамику сужения суставной щели. Так, после 12 мес наблюдения у пациентов в группе плацебо наблюдалось прогрессирующее сужение суставной щели, чего не было отмечено на фоне терапии ХС [19]. В исследовании STORP [20] на фоне приема ХС выявлялось менее выраженное прогрессирующее сужение суставной щели по сравнению с плацебо. В данном исследовании также были продемонстрированы более значимый эффект ХС в отношении боли в суставах и хорошая переносимость препарата, сопоставимая с плацебо.

Весьма перспективной представляется комбинация ХС и глюкозамина. В работе M. Hochberg и соавт. [21] было показано, что клиническая эффективность данной комбинации сравнима с цефекоксибом после 6 мес терапии больных ОА коленных суставов. В нескольких исследованиях отмечено, что комбинация ХС и глюкозамина способна замедлять дальнейшее прогрессирующее ОА, согласно данным рентгенографии и магнитно-резонансной томографии [22–24]. В работе J. Raynaud и соавт. при проведении многофакторного анализа также обнаружено, что степень положительного влияния на хрящ была связана с длительностью лечения. Так, после 6 лет наблюдения наиболее выраженный протективный эффект выявлялся у пациентов, получавших комбинированную терапию ХС и глюкозаминам 2 года и более. Одним из таких комбинированных препаратов является Артра®, в состав которого входит 500 мг ХС и 500 мг глюкозамина гидрохлорида. Препарат назначают по 1 таблетке 2 раза в сутки в течение первых 3 нед, далее по 1 таблетке в сутки до 6 мес. Полный клинический эффект препарата проявляется примерно к 3–4-му месяцу терапии, нарастает к 6-му месяцу и сохраняется еще в течение 3 мес после прекращения лечения.

В отечественной литературе встречается достаточно большое количество исследований, посвященных данному препарату (см. таблицу) [25–28]. Самым значительным из них является открытое рандомизированное исследование, проведенное в 7 крупных российских центрах (ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»; ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»; ФГБОУ ВО «РостГМУ»; СПб ГБУЗ «КРБ №25»; ГБУЗ СО «Свердловская ОКБ №1»; ГУЗМ Новосибирска; ГОУ ДПО «Иркутский ГИУВ»).

Суммируя полученные отечественными исследователями данные, можно сделать вывод, что препарат Артра® уменьшает боль, улучшает функцию суставов и при систематическом приеме позволяет снизить дозу или даже полностью отказаться от приема НПВП. Артра® обладает хорошей безопасностью и переносимостью, а также способностью сохранять эффект после окончания терапии.

Литература/References

1. Ревматология. Клинические рекомендации. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010; с. 326. / Revmatologija. Klinicheskie rekomendatsii. Pod red. E.L. Nasonova. M.: GEOTAR-Media, 2010; s. 326. [in Russian]
2. Насонов Е.Л. Ревматология. Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005; с. 264. / Nasonov E.L. Revmatologija. Klinicheskie rekomendatsii. M.: GEOTAR-Media, 2005; s. 264. [in Russian]

3. Jordan KM, Arden NK, Doherty M et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCI-SIT). *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1145–55.
4. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis. Part III: changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage* 2010; 18: 476–99.
5. Bruyere O, Cooper C, Pelletier J-P et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally. A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum* 2014; 44 (3): 253–63.
6. Persiani S, Rotini R, Trisolino G et al. Synovial and plasma glucosamine concentrations in osteoarthritic patients following oral crystalline glucosamine sulphate at therapeutic dose. *Osteoarthritis Cartilage* 2007; 15 (7): 764–72.
7. Persiani S, Roda E, Rovati LC et al. Glucosamine oral bioavailability and plasma pharmacokinetics after increasing doses of crystalline glucosamine sulfate in man. *Osteoarthritis Cartilage* 2005; 13 (12): 1041–9.
8. Derfoul A, Miyoshi AD, Freeman DE, Tuan RS. Glucosamine promotes chondrogenic phenotype in both chondrocytes and mesenchymal stem cells and inhibits MMP-13 expression and matrix degradation. *Osteoarthritis Cartilage* 2007; 15 (6): 646–55.
9. Varghese S, Theprungsirikul P, Sahani S et al. Glucosamine modulates chondrocyte proliferation, matrix synthesis, and gene expression. *Osteoarthritis Cartilage* 2007; 15 (1): 59–68.
10. Kim MM, Mendis E, Rajapakse N, Kim SK. Glucosamine sulfate promotes osteoblastic differentiation of MG-63 cells via anti-inflammatory effect. *Bioorg Med Chem Lett* 2007; 17 (7): 1938–42.
11. Mendis E, Kim MM, Rajapakse N, Kim SK. Sulfated glucosamine inhibits oxidation of biomolecules in cells via a mechanism involving intracellular free radical scavenging. *Eur J Pharmacol* 2008; 579 (1–3): 74–85.
12. McAlindon TE, LaValley MP, Gulin JP, Felson DT. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA* 2000; 283 (11): 1469–75.
13. Richey F, Bruyere O, Ethgen O et al. Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003; 163 (13): 1514–22.
14. Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 (2): CD002946.
15. Poolsup N, Suthisitsang C, Channark P, Kittikuluth W. Glucosamine long-term treatment and the progression of knee osteoarthritis: systematic review of randomized controlled trials. *Ann Pharmacother* 2005; 39 (6): 1080–7.
16. Bruyere O, Pavelka K, Rovati LC et al. Total joint replacement after glucosamine sulphate treatment in knee osteoarthritis: results of a mean 8-year observation of patients from two previous 3-year, randomised, placebo-controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage* 2008; 16 (2): 254–60.
17. Volpi N. Therapeutic applications of glycosaminoglycans. *Curr Med Chem* 2006; 13 (15): 1799–810.
18. Leeb BF, Schweitzer H, Montag K et al. A Metaanalysis of Chondroitin Sulphate in the Treatment of Osteoarthritis. *J Rheum* 2000; 27: 205–11.
19. Uebelhart D, Malaise V, Marcolongo R et al. Intermittent treatment of knee osteoarthritis with oral chondroitin sulfate: a one-year, randomized, double-blind, multicenter study versus placebo. *Osteoarthritis Cartilage* 2004; 12: 269–76.
20. Kahan A, Uebelhart D, De Vathaire F. Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: The study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthr Rheum* 2009; 60 (2): 524–33.
21. Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J et al. MOVES Investigation Group. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheum Dis* 2016; 75 (1): 37–44.
22. Fransen M, Agalliotis M, Nairn L et al. Glucosamine and chondroitin for knee placebo-controlled clinical trial evaluating osteoarthritis: a double-blind randomized single and combination regimens. *Ann Rheum Dis* 2015; 74 (5): 851–8.
23. Martel-Pelletier J, Roubille C, Abram F et al. First-line analysis of the effects of treatment on progression of structural changes in knee osteoarthritis over 24 months: data from the osteoarthritis initiative progression cohort. *Ann Rheum Dis* 2015; 74 (3): 547–56.
24. Raynaud JP, Pelletier JP, Abram F et al. Long-Term Effects of Glucosamine and Chondroitin Sulfate on the Progression of Structural Changes in Knee Osteoarthritis: Six-Year Followup Data From the Osteoarthritis Initiative. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016; 68 (10): 1560–6.

25. Алексеева Л.И., Чичасова Н.В., Мендель О.И. и др. Рациональный выбор базисной терапии при остеоартрозе. Результаты открытого рандомизированного многоцентрового исследования препарата АРТРА® в России. РМЖ. 2005; 24: 1637–40. / Alekseeva L.I., Chichasova N.V., Mendel' O.I. i dr. Ratsional'nyi vybor bazisnoi terapii pri osteoartroze. Rezul'taty otkrytogo randomizirovannogo mnogotsentrovogo issledovaniia preparata ARTRA® v Rossii. RMZh. 2005; 24: 1637–40. [in Russian]
26. Светлова М.С. Эффективность препарата «Артра» в лечении остеоартроза (ОА). Научно-практич. ревматология. 2006; 2: 109. / Svetlova M.S. Effektivnost' preparata «Artra» v lechenii osteoartroza (OA). Nauchno-praktich. revmatologiya. 2006; 2: 109. [in Russian]
27. Родионова С.С., Еськин Н.А. комбинация хондроитина сульфата и глюкозамина (препарат Артра) для купирования боли и снижении потребления нестероидных противовоспалительных препаратов у пациентов с I–II стадиями остеоартроза коленных суставов. Хирургия. Журнал им. Н.И.Пирогова. 2016; 1: 67–72. / Rodionova S.S., Es'kin N.A. kombinatsiia khondroitina sulfata i gliukozamina (preparat Artra) dlia kupirovaniia boli i snizhenii potrebleniia nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov u patsientov s I–II stadiami osteoartroza kolennykh sustavov. Khirurgiia. Zhurnal im. N.I.Pirogova. 2016; 1: 67–72. [in Russian]
28. Майко О.Ю., Савелова Е.Е. Клиническая эффективность хондроитин сульфата и его комбинации с глюкозамина гидрохлоридом при лечении гонартроза и коксартроза в условиях поликлиники. Клиническая геронтология. 2016; 22 (5–6): 18–25. / Maiko O.Yu., Savelova E.E. Klinicheskaia effektivnost' khondroitin sulfata i ego kombinatsii s gliukozamina gidrokhloridom pri lechenii gonartroza i koksartroza v usloviakh polikliniki. Klinicheskaia gerontologiya. 2016; 22 (5–6): 18–25. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Погожева Елена Юрьевна – канд. мед. наук, ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой»

Амирджанова Вера Николаевна – д-р мед. наук, ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой». E-mail: lifequality@yandex.ru

Образование Врача – через всю жизнь!

План школ и конференций для врачей

Апрель

6 - Современные проблемы диагностики и фармакотерапии заболеваний ЖКТ (Москва, Новый Арбат 36)

11 - Дифференциальная диагностика и лечение демиелинизирующих заболеваний нервной системы и нейроинфекций (Москва, Новый Арбат 36)

20 - V Школа по эндокринологии (Москва, Новый Арбат 36)

25 - Актуальные вопросы аллергологии и иммунологии (Москва, Новый Арбат 36)

Май

17 - Современная ринохирургия (Москва, пер.Сивцев Вражек, 26/28)

Июнь

8 - VI Школа по эндокринологии (Москва, Новый Арбат 36)

14 - Современные вопросы педиатрии (Москва, Новый Арбат 36)

МЕДЗНАНИЯ⁺

+7(495)699 14 65, 699 81 84

www.medQ.ru info@medQ.ru



MedQ+

Эффективность препарата Траумель® С с точки зрения доказательной медицины

А.А.Пилипович✉

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

✉ aapilipovich@mail.ru

В статье описываются принципы терапии болевого синдрома при заболеваниях опорно-двигательного аппарата; рассматривается роль препарата Траумель® С, разбирается механизм его действия, обобщены данные клинических исследований эффективности и безопасности применения различных форм препарата Траумель® С.

Ключевые слова: заболевания опорно-двигательного аппарата, Траумель С, биорегуляционная терапия.

Для цитирования: Пилипович А.А. Эффективность препарата Траумель® С с точки зрения доказательной медицины. Consilium Medicum. 2017; 19 (2): 157–162.

Review

The efficacy of Traumeel® S in terms of evidence-based medicine

A.A.Pilipovich✉

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia d. 8, str. 1

✉ aapilipovich@mail.ru

Abstract

The article describes the principles of therapy of pain syndrome in diseases of the musculoskeletal system; the role of Traumeel® S is considered, the mechanism of its action is analyzed, the data of clinical studies of the efficacy and safety of the use of various forms of Traumeel® S preparation are summarized.

Key words: diseases of the musculoskeletal system, Traumeel S, bioregulatory therapy.

For citation: Pilipovich A.A. The efficacy of Traumeel® S in terms of evidence-based medicine. Consilium Medicum. 2017; 19 (2): 157–162.

На сегодняшний день заболевания опорно-двигательного аппарата (ОДА) относятся к числу наиболее распространенных, и прогнозируется дальнейший рост заболеваемости, что связано прежде всего с старением населения и тенденцией к малоподвижному образу жизни [1–3]. Пожилой возраст является одним из главных факторов риска заболеваний ОДА, однако патология ОДА часто встречается и у молодого населения. ОДА образуют кости скелета, суставы, хрящи, мышцы и связки, соответственно выделяются первичные и вторичные заболевания костей, суставов и мышечно-связочного аппарата. Поражение любой из этих структур может грубо нарушать физические возможности человека, снижать качество жизни и приводить к инвалидизации.

У большинства различных по этиологии болезней ОДА имеются общие проявления: воспалительные реакции, нарушение функции и боль. Боль – один из наиболее дезадаптирующих симптомов данной группы заболеваний. Несмотря на большой арсенал лекарственных препаратов и нелекарственных методов, боль трудно и не до конца поддается терапии. Последнее особенно касается хронической боли. Для большинства заболеваний ОДА характерны именно хронические болевые синдромы.

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), самыми частыми причинами хронического болевого синдрома ОДА являются боль в пояснице, заболевания околоуставных мягких тканей (латеральный эпикондилит, поражения голеностопного сустава и вращательной манжеты) и остеоартрит [4]. Патогенез хронического болевого синдрома сложен. Он практически всегда сочетает в себе несколько типов болей (ноцицептивную, нейропатическую и дисфункциональную) [5], для каждого из которых существует свой терапевтический подход. Только индивидуально подобранная комплексная терапия может дать положительный результат. Чем раньше начато

лечение и быстрее достигнут адекватный анальгетический эффект, тем меньше вероятность хронизации боли и лучше общий прогноз. Обязательным является не только купирование острых болевых приступов, но и поддерживающее, профилактическое лечение в межприступный период.

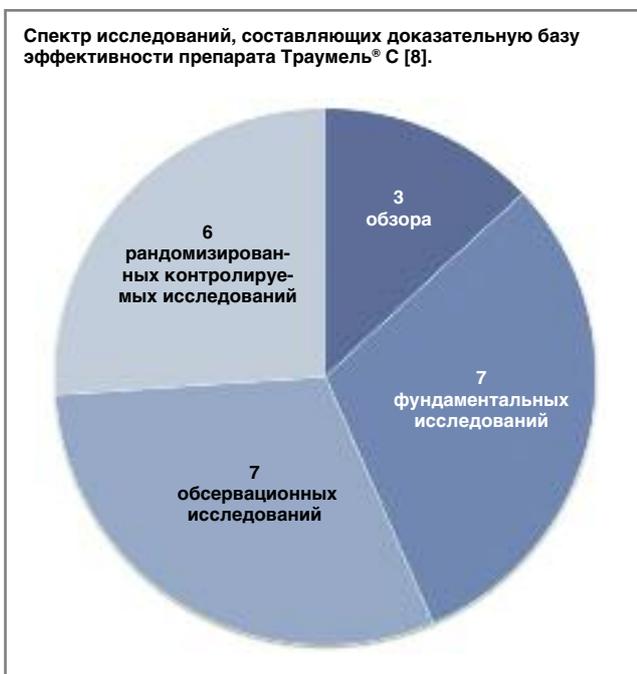
Использование биорегуляционных препаратов в комплексной терапии острого и хронического болевого синдрома воспалительного характера заслуживает отдельного внимания. Данная терапия направлена на укрепление и поддержку внутренних саногенетических механизмов больного путем восстановления ауторегуляционных систем организма. В частности, в основе действия средств данного класса лежит вспомогательная иммунологическая реакция, заключающаяся в нормализации аутоиммунных процессов посредством регуляции выделения в очаге воспаления про- и противовоспалительных цитокинов [6].

Одним из известных представителей данной группы лекарственных средств является препарат **Траумель® С** (Biologische Heilmittel Heel GmbH/«Биологише Хайльмиттель Хеель ГмбХ»). Это биорегуляционное средство, включающее в свой состав ряд растительных и минеральных компонентов (табл. 1), потенцирующих друг друга и обуславливающих широкий спектр действия препарата (противовоспалительное, анальгезирующее, антиэкссудативное, кровоостанавливающее, регенерирующее и иммуномодулирующее действие) [7]. Траумель® С выпускается в нескольких формах:

- мазь для наружного применения;
- капли для приема внутрь;
- ампулы с раствором для внутримышечного и околоуставного введения;
- таблетки для рассасывания.

Цель данной работы – обзор доказательных данных в отношении эффективности применения препарата

Арника	Способствует рассасыванию гематом и регенерации тканей
Аконит	Противовоспалительное, повышает тонус сосудов
Белладонна	Болеутоляющее и противовоспалительное
Календула	Способствует образованию грануляционной ткани, болеутоляющее
Меркуриус солюбилис	Противовоспалительное и противовирусное
Гамamelis	Противовоспалительное и болеутоляющее
Гепар сульфур	Противовоспалительное, улучшает клеточное дыхание
Эхинацея	Иммуномодулирующее и противовоспалительное
Хамомилла	Болеутоляющее, способствует образованию грануляционной ткани
Симфитум	Способствует заживлению ран
Гиперикум	Уменьшает выраженность постоперационных осложнений
Миллефолиум	Кровоостанавливающее, противовоспалительное
Беллис переннис	Болеутоляющее, способствует рассасыванию кровоподтеков



Траумель® С по основному зарегистрированному показанию [8] – терапия воспалительных заболеваний органов и тканей, включая ОДА (тендовагинит, бурсит, стилоидит, эпикондилит, периартрит); посттравматические состояния (отек мягких тканей после операции, вывихи, растяжения). Исследования, изучавшие применение препарата Траумель® С по другим, отличным от зарегистрированных, показаниям, были исключены из анализа.

Методы отбора материалов для обзора включали определение уровня доказательности. Для этого каждую анализируемую работу оценивали, применяя категорию «Терапевтическая польза вмешательства» шкалы уровня доказательности данных (с 1 по 5-й уровень) Оксфордского центра доказательной медицины (ОСЕВМ) версии 2011 г. [9]. В данном обзоре использованы материалы клинических испытаний, обсервационных исследований, фундаментальных научных исследований и обзоров литературы.

Результаты отбора включенных в анализ работ (см. рисунок): 3 обзора [10–12], 7 фундаментальных научных исследований, проведенных *in vitro* и *in vivo* [13–20], и 13 клинических исследований у пациентов с заболеваниями ОДА, из которых 6 – рандомизированных [21–30] и 7 – обсервационных [31–38]. Основные характеристики клинических исследований с оценками уровня доказательности данных по шкале ОСЕВМ представлены в табл. 2.

Анализ обзоров литературы

Данные обзорные статьи не могут рассматриваться по шкале доказательности ОСЕВМ, поскольку ни один из обзоров не был систематическим и, следовательно, не соответствовал критериям 1-го уровня. Тем не менее они включены в данную работу, поскольку дополняют картину. Например, в обзоре С. Müller-Löbnitz [11] представлен анализ имеющихся данных о действии препарата Траумель® С и его отдельных компонентов при лечении травм и спортивных повреждений. Похожим образом в обзоре С. Schneider [10] проводится анализ литературы по теме механизмов действия препарата Траумель® С и его компонентов в контексте патофизиологии воспаления. Предметом обзорной статьи С. Speed и соавт. [12] являются заболевания мягких тканей, патофизиологические механизмы и сложности при купировании болевого синдрома, предлагается алгоритм назначения препарата Траумель® С при лечении данных заболеваний. Проведенный в этих работах анализ данных доклинических и клинических исследований в контексте патофизиологии и клинического применения дополняет картину доказательств эффективности препарата Траумель® С.

Анализ фундаментальных исследований

Семь доклинических испытаний (4 исследования *in vitro* и 3 – *in vivo*) имели 5-й уровень доказательности. Основные результаты исследований:

- А. Conforti и соавт. [14] на нейтрофилах и на модели адьювантного артрита или индуцированного отека у крыс показали – Траумель® С уменьшает развитие местного отека, локально ингибирует острый воспалительный процесс, его действие отличается от действия традиционных противовоспалительных средств.
- Н. Enbergs [15] – установлен выраженный эффект препарата Траумель® С в отношении фагоцитоза, что позволяет предположить наличие иммуностимулирующего действия; влияние на активность лимфоцитов было не таким выраженным и менее стойким.
- S. Lussignoli и соавт. [16] на модели отека, индуцированного введением гомологичной крови в заднюю лапу крыс, продемонстрировали уменьшение отека и значимое уменьшение выработки интерлейкина (ИЛ)-6 по сравнению с солевым раствором; предполагается, что действие препарата Траумель® С обусловлено скорее стимуляцией процесса выздоровления, чем подавлением развития отека, возможно синергическое действие компонентов Траумеля.
- Н. Heine и соавт. [17] *in vitro ex-vivo* зафиксировано умеренное или значительное повышение числа Тх3 лимфоцитов в крови после лечения (у 7 из 10 пациентов), что позволяет предположить участие препарата Траумель® С

Таблица 2. Клинические исследования эффективности и переносимости препарата Траумель® С

Исследование	Показания; число пациентов	Способ введения препарата Траумель® С	Результаты	Уровень доказательности по шкале OCEBM
S.Zenner и соавт. (1992 г.) [31], проспективное когортное	Дегенеративные, травматические, воспалительные заболевания; 3241	Инъекции	79% результатов с оценкой «хорошо»/«очень хорошо». 19 сообщений о НЯ (преобладали покраснение/раздражение кожи в месте инъекции), серьезных НЯ нет. Выводы: инъекции Траумель® С могут использоваться по данным показаниям и имеют низкий уровень риска НЯ	3
S.Zenner и соавт. (1994 г.) [32], проспективное когортное	Растяжения связок, ревматизм мягких тканей, остеоартроз; 3422	Мазь	87% результатов терапии с оценкой «хорошо»/«очень хорошо», 13 случаев НЯ (в основном местные кожные реакции, 3 аллергических реакции с отменой лечения). Выводы: мазь Траумель® может использоваться по данным показаниям и имеет низкий уровень риска НЯ	3
M.Weiser и соавт. (1996 г.) [33], S.Zenner и соавт. (1997 г.) [34], проспективное когортное	Ушибы, ревматизм мягких тканей, растяжения, кровоизлияния, остеоартроз; 1359	Капли и таблетки	80% результатов терапии с оценкой «хорошо»/«очень хорошо», НЯ не было, 2/3 пациентов получало адьювантное лечение и отрицательных лекарственных взаимодействий не обнаружено. Выводы: Траумель® С в таблетках/каплях обладает хорошей переносимостью и может применяться как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами	3
J.Ludwig (2001 г.) [35], проспективное когортное	Ушибы, гематомы, растяжения, вывихи; 157	Мазь	97% результатов с оценкой «хорошо»/«очень хорошо», НЯ не было. Выводы: подтверждена эффективность Траумель® С у детей	3
H.Birnesser и соавт. (2004 г.) [36], проспективное когортное	Эпикондилит, 184	Инъекции Траумель® С, сравнительно с инъекциями НПВП; курс до 2 нед	Траумель® С был не менее эффективен, чем НПВП, и достоверно превосходил НПВП по показателям уменьшения боли в покое, разгибательной и вращательной подвижности суставов. В группе Траумель® С НЯ отсутствовали, в группе НПВП – 3 случая. Выводы: Траумель® С обладает хорошей переносимостью и может использоваться в качестве альтернативы НПВП	3
C.Schneider и соавт. (2005 г.) [37], проспективное когортное	Тендинопатии различной этиологии; 357	Мазь Траумель® С в сравнении с гелем диклофенака; курс до 28 сут	Мазь Траумель® С не уступала по эффективности гелю диклофенака, НЯ не было (для сравнения: 1 случай в группе диклофенака). Выводы: Траумель® С показал хорошую переносимость и не меньшую эффективность по сравнению с гелем НПВП	3
C.Schneider и соавт. (2008 г.) [38], проспективное когортное	Растяжения связок и мышц, ушибы коленей, голеностопного сустава и кистей рук; 133	Различные лекарственные формы	Степень и время разрешения симптомов сравнимы в экспериментальной и контрольной группах. НЯ в группе Траумель® С отсутствовали (для сравнения: 6 случаев легкой/средней степени тяжести в контрольной группе). Выводы: клиническая эффективность препарата Траумель® С подтверждена	3
J.Zell и соавт. (1988 г.) [21], (1989 г.) [22], рандомизированное плацебо-контролируемое	Растяжение связок голеностопного сустава в остром периоде; 73	Мазь 10–12 г с наложением компрессионного биндажа в 1, 3, 5, 8, 10, 12 и 14-е сутки	Группа препарата Траумель® С достоверно отличалась от группы плацебо по: проценту успешных исходов лечения (52% против 25%); отсутствию боли при движении к концу лечения (85% против 36%); количеству случаев, когда разница голеностопных углов при супинации между поврежденной и здоровой конечностями спустя 10 сут уменьшилась до ≤7 градусов (75% против 56%). Выводы: улучшение состояния на 10-е сутки у пациентов группы Траумеля было более значимым, чем на плацебо	2
W.Thiel и соавт. (1991 г.) [23], 1994 г. [24]), рандомизированное плацебо-контролируемое	Посттравматический геморрагический выпот в коленном суставе; 80	Внутрисуставные инъекции, 2 мл в сутки в 1, 4 и 8-е сутки	Достоверные отличия в группе препарата Траумель® С по сравнению с плацебо: 65% успешных исходов в отношении улучшения подвижности и снижения обхвата коленного сустава на 8-е сутки; суммарный балл показателей боли в группе значимо ниже; более быстрое разрешение геморрагического выпота в колене. Выводы: Траумель® С в виде инъекций показал более высокую эффективность по сравнению с инъекциями солевого раствора	2
D.Böhmer и соавт. (1992 г.) [25], рандомизированное плацебо-контролируемое	Ушибы, растяжения; 102	Траумель® С мазь, 6–10 г 2 раза в день 15 сут; Траумель® С минус (рецептура из 6 компонентов), мазь	Достоверные отличия в группе препарата Траумель® С по сравнению с плацебо: величина максимального мышечного усилия на 15-е сутки была выше; более значительное снижение интенсивности боли как на 5-е, так и на 15-е сутки; пациенты смогли быстрее возобновить тренировки; общая эффективность лечения по оценке врача и по оценке пациентов была выше. Переносимость терапии была хорошей в обеих группах. Выводы: положительные и хорошо согласуются с результатами других исследований	2
S.Agora и соавт. (2000 г.) [26], клиническое испытание фазы I	20 здоровых добровольцев	Таблетки, 3 раза в день – 28 сут	Все НЯ были легкой/средней степени тяжести, разрешились самопроизвольно, лабораторные показатели не менялись, значимые гастроинтестинальные симптомы или токсичности отсутствовали. Выводы: Траумель® С обладает хорошей переносимостью и безопасен при применении у здоровых лиц, может применяться в качестве терапевтической альтернативы НПВП для пациентов с высоким риском кровотечений	3
De Vega C. González и соавт. (2013 г.) [27], 2012 г. [28]), рандомизированное	Острое одностороннее растяжение боковых связок голеностопного сустава; 449	Мазь Траумель® С в сравнении с 1% гелем диклофенака, по 2 г 3 раза в день 14 сут	Подтверждена схожая эффективность мази Траумель® С в сравнении с гелем диклофенака для купирования боли и восстановления функции сустава. НЯ (связанные с лечением) легкой/средней тяжести отмечены у 3% (Траумель® С мазь) и 2% (гель диклофенака) пациентов, серьезных НЯ нет. Выводы: терапия препарата Траумель® С является перспективным вариантом лечения и альтернативой использованию диклофенака местного применения	2
C.Lozada и соавт. (2014 г.) [29], 2015 г. [30]), двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое	Хронический остеоартроз коленного сустава от средней до тяжелой степени тяжести; 232	Внутрисуставные инъекции Траумель® С и Цель® Т каждые 3 нед в течение 17 нед	У пациентов, получавших инъекции Траумель® С + Цель® Т, наблюдалось статистически достоверное и клинически значимое уменьшение выраженности боли (WOMAC) в период с 15 по 99-е сутки исследования по сравнению с группой плацебо, также улучшались показатели скованности и двигательной функции. Большинство НЯ были легкими и не связанными с лечением	2

Примечание. WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis Index) – шкала оценки состояния ОДА.

в восстановлении нормальной иммунологической толерантности организма у пациентов с ревматоидным артритом посредством активации клеток Тх3.

- S.Pogozov и соавт. [18] показали, что Траумель® С ингибирует секрецию медиаторов воспаления ИЛ-1β (в эпителиальных клетках кишечника), фактор некроза опухоли α (вырабатываемого Т-клетками) и ИЛ-8 (вырабатываемого моноцитами), не влияя на пролиферацию Т-лимфоцитов и моноцитов. Таким образом, применение препарата Траумель® С не приводит к угнетению активности иммунных клеток и препарат не обладает прямым токсическим эффектом, обратная зависимость выраженности эффекта от дозы позволяет предположить, что Траумель® С обладает иммуномодулирующим действием.
- B.Seilheimer и соавт. [19] *in vitro* на культуре хондроцитов показали, что Траумель® С способствует дифференцировке хондроцитов и ингибирует активность металлопротеиназ, участвующих в механизмах разрушения суставов в ходе патологического процесса, и, следовательно, данный препарат может косвенно влиять на процесс дегенерации хряща, замедляя его разрушение.
- G.St.Laurent и соавт. [20] *in vivo* на модели ранозаживления, включавшей высокоскоростной скрининг транскриптома, подтвердило влияние препарата Траумель® С на экспрессию генов факторов роста и белков пути тканевой регенерации в воспалительном каскаде.

Результаты большинства этих работ свидетельствуют о том, что Траумель® С с его многокомпонентной рецептурой обладает многоцелевым иммуномодулирующим действием, противовоспалительным, или, скорее, «регулирующим воспаление», действием, при этом препарат не оказывает влияния на путь синтеза простагландинов и, таким образом, может применяться в качестве безопасной альтернативы нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП).

Данные об эффектах препарата, наблюдаемых в доклинических исследованиях, согласуются с концепцией множественных механизмов регуляции воспаления и других восстановительных механизмов, включающихся в ответ на различные виды повреждений. Вовлеченность механизмов воспаления в различные патогенетические процессы, а также процессы восстановления при острых травмах являются логическим основанием для эффективности препарата Траумель® С при широком спектре показаний.

Анализ клинических исследований

В табл. 2 представлены исследования, изучавшие действие препарата Траумель® С при местном, пероральном и инъекционном применении по 3 группам показаний: острые повреждения, ревматические заболевания мягких тканей и хронические дегенеративные ревматические заболевания. Спектр заболеваний включает острые растяжения связок и мышц, кровоподтеки, такие ревматические заболевания мягких тканей, как эпикондилит, тендинит, бурсит, остеоартроз и ревматоидный артрит и пр.

В 4 из 6 исследований 2-го уровня доказательности изучалось применение препарата Траумель® С при острых травмах (в трех – при растяжении связок, ушибах, в одном – при лечении посттравматического геморрагического выпота в коленном суставе). В еще одной работе исследовалось применение препарата у пациентов с остеоартрозом. Последнее из 6 исследований представляло собой клиническое испытание I фазы, в котором изучалась безопасность препарата Траумель® С при пероральном введении у здоровых лиц. В итоге исследований были подтверждены эффективность и безопасность применения различных форм препарата Траумель® С. На основании проведенных сравнений терапии препаратом Траумель® С с НПВП сделаны выводы об эквивалентной эффективности при более низкой частоте возникновения нежелательных явлений

(НЯ), что дает повод рассматривать терапию препаратом Траумель® С как альтернативу использованию НПВП, особенно у пациентов с высоким риском желудочно-кишечных НЯ.

Для 7 обсервационных когортных исследований был определен 3-й уровень доказательности. Три из них представляли собой масштабные проспективные когортные исследования и включали 3 типа показаний. Два когортных исследования были проведены у пациентов с острыми растяжениями и ушибами, еще 2 работы были посвящены изучению действия препарата Траумель® С у пациентов с ревматизмом мягких тканей (эпикондилит и тендинит). Эти работы также продемонстрировали, что применение различных лекарственных форм препарата Траумель® С в условиях обычной клинической практики является эффективным и безопасным.

Выводы по обзору данных исследований эффективности применения препарата Траумель® С [8]:

- Имеется довольно широкий спектр доказательных данных 2-го уровня доказательности, свидетельствующих в пользу эффективности препарата Траумель® С при лечении острых растяжений, острых травм и остеоартроза коленного сустава.
- Эффективность препарата Траумель® С при лечении острых растяжений связок подтверждается 5 когортными исследованиями 3-го уровня доказательности.
- Доказательная база эффективности препарата Траумель® С при лечении ревматизма мягких тканей является более слабой и включает лишь 2 сравнительных когортных исследования 3-го уровня доказательности.
- Значительное количество исследований 5-го уровня доказательности продемонстрировало действие Траумель® С как препарата, «регулирующего воспалительный процесс» с вовлечением различных механизмов, включая регенерацию тканей.
- Результаты большинства фундаментальных исследований свидетельствуют о том, что Траумель® С с его многокомпонентной рецептурой обладает многоцелевым иммуномодулирующим действием и «регулирует воспаление», при этом не оказывая влияния на путь синтеза простагландинов (вероятно, может являться безопасной альтернативой НПВП).

Закljučая обзор данных клинических и фундаментальных исследований препарата Траумель® С, можно сказать, что на сегодняшний день накоплен довольно большой положительный опыт его применения у пациентов с патологией ОДА воспалительного, дегенеративного и травматического характера. Имеются убедительные доказательства эффективности препарата Траумель® С при лечении острых растяжений связок, свидетельства в пользу целесообразности его применения у пациентов с остеоартрозом, ревматоидным артритом и травмами колена, сопровождающимися суставным выпотом. Подтверждена эффективность препарата при подострых патологиях, связанных с растяжением мышц и сухожилий, таких как эпикондилит и тендинит. Траумель® С, в отличие от НПВП, обладает многоцелевым иммуномодулирующим действием и способен «регулировать воспаление», не оказывая влияния на путь синтеза простагландинов. Многокомпонентное действие препарата Траумель® С осуществляется с вовлечением множества путей, что обуславливает своеобразие механизма его действия и относительную безопасность в сравнении с однокомпонентными одноцелевыми препаратами, такими как НПВП.

Литература/References

1. Van Hecke O, Torrance N, Smith BH. Chronic pain epidemiology and its clinical relevance. *Br J Anaesth* 2013; 1: 13–8.
2. Oren O, Ablin J. Precision medicine: the emerging approach to the chronic pain patient. *Int J Clin Rheumatol* 2013; 4: 491–9.

3. Пилипович А.А. Боль в спине и суставах. Новая аптека. 2010; 11: 18. / Pilipovich A.A. Bol' v spine i sustavakh. Novaia apteka. 2010; 11: 18. [in Russian]
4. Dieppe P. Chronic musculoskeletal pain. *BMJ* 2013; 346 (6): f3146.
5. Пилипович А.А. Миофасциальный болевой синдром. Новая аптека. 2011; 9: 68. / Pilipovich A.A. Miofatsialnyi bolevoi sindrom. Novaia apteka. 2011; 9: 68. [in Russian]
6. Хайне Х. Иммунологическая воспалительная реакция, вызванная антигомтоксической терапией воспалительных заболеваний суставов. Биологическая медицина. 1999; 1: 5–8. / Khaine Kh. Immunologicheskaiia vospalitel'naia reaktsiia, vyzvanaia antigomotoksicheskoi terapiie vospalitel'nykh zabolevanii sustavov. Biologicheskaiia meditsina. 1999; 1: 5–8. [in Russian]
7. Пилипович А.А. Хроническая боль при заболеваниях опорно-двигательного аппарата: применение антигомтоксических препаратов. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (9): 128–32. / Pilipovich A.A. Chronic pain in diseases of the musculoskeletal system: the use of antihomotoxic medications. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (9): 128–32. [in Russian]
8. Van Haselen R. An Integrative Review of the Evidence on the Antihomotoxic Medication Traumeel. 1–29.
9. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence. CEBM Web site. <http://www.cebm.net/wp-content/uploads/2014/06/CEBM-Levels-of-Evidence-2.1.pdf>.
10. Schneider C. Traumeel: an emerging option to nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the management of acute musculoskeletal injuries. *Int J Gen Med* 2011; 4: 225–34.
11. Müller-Löbnitz C, Göthel D. Review of the clinical efficacy of the multicomponent combination medication Traumeel and its components. *Altern Ther Health Med* 2011; 17 (Suppl. 2): s18–s31.
12. Speed C, Wolfarth B. Challenges of pain masking in the management of soft tissue disorders: optimizing patient outcomes with a multi-targeted approach. *Curr Med Res Opin* 2014; 30 (5): 953–9.
13. Conforti A, Bertani S, Metelmann H et al. Experimental studies on the anti-inflammatory activity of a homeopathic preparation. *Biomed Ther* 1997; 15 (1): 28–31.
14. Conforti A, Bertani S, Lussignoli S, Bellavite P. Wirkungen Antihomotoxischer Präparate auf akute und chronische Entzündungen. *Biol Medizin* 1998; 27 (2): 63–6.
15. Enbergs H. The effect of selected potentiated suis organ preparations and Traumeel on phagocyte and lymphocyte activity. *Biomed Ther* 1998; 16 (2): 178–85.
16. Lussignoli S, Bertani S, Metelmann H et al. Effect of Traumeel S, a homeopathic formulation, on blood-induced inflammation in rats. *Complement Ther Med* 1999; 7 (4): 225–30.
17. Heine H, Andrä F. On the anti-inflammatory mechanism of action of an antihomotoxic compound remedy [in German]. *Ärztzeitschrift für Naturheilverfahren* 2002; 43 (2): 96–104.
18. Porozov S, Cahalon L, Weiser M et al. Inhibition of IL-1 β and TNF- α secretion from resting and activated human immunocytes by the homeopathic medication Traumeel® S. *Clin Dev Immunol* 2004; 11 (2): 143–9.
19. Seilheimer B, Wierzchacz C, Gebhardt R. Influence of Traumeel on cultured chondrocytes and recombinant human matrix metalloproteinases: implications for chronic joint diseases. *Eur J Integr Med* 2009; 1 (4): 252–3.
20. St Laurent G, Tackett M, McCaffrey T, Kapranov P. Deep sequencing transcriptome analysis of Traumeel therapeutic action in wound healing (THU0016). *Ann Rheum Dis* 2013; 72 (Suppl. 3).
21. Zell J, Connert WD, Mau J, Feuerstake G. Behandlung von Sprunggelenksdistorsionen: Doppelblindstudie zum Wirksamkeitsnachweis eines homöopathischen Salbenpräparats. *Fortschr Med* 1988; 106 (5): 96–100.
22. Zell J, Connert WD, Mau J, Feuerstake G. Treatment of acute sprains of the ankle: a controlled double-blind trial to test the effectiveness of a homeopathic ointment. *Biol Ther* 1989; 7 (1): 1–6.
23. Thiel W, Borho B. Posttraumatische Kniegelenksergüsse und intraartikuläre Traumeel-N-Injektion. *Orthopädische Prax* 1991; 27 (11): 721–5.
24. Thiel W, Borho B. The treatment of recent traumatic blood effusions of the knee joint. *Biol Ther* 1994; 12 (4): 242–8.
25. Böhmer D, Ambrus P. Treatment of sports injuries with Traumeel ointment: a controlled double-blind study. *Biol Ther* 1992; 10 (4): 290–300.
26. Arora S, Harris T, Scherer C. Clinical safety of a homeopathic preparation. *Biomed Ther* 2000; 18 (2): 222–5.
27. González de Vega C, Speed C, Wolfarth B, González J. Traumeel vs. diclofenac for reducing pain and improving ankle mobility after acute ankle sprain: A multicentre, randomised, blinded, controlled and non-inferiority trial. *Int J Clin Pract* 2013; 67 (10): 979–89.
28. González de Vega C, González J. A randomized, controlled, multicenter study on the effectiveness of Traumeel (ointment and gel) in terms of pain reduction and function improvement compared with diclofenac gel in acute ankle sprain. *Ann Rheum Dis* 2012; 71 (Suppl. 3): SAT0423.
29. Lozada C, del Rio E, Reitberg D et al. A multi-center double-blind, randomized, controlled trial (db-RCT) to evaluate the effectiveness and safety of co-administered Traumeel® (Tr14) and Zeel® (Ze14) intra-articular (IA) injections versus IA placebo in patients with moderate-to-severe pain associated with OA of the knee. *Arthritis Rheum* 2014; 66 (Suppl): S1266.
30. Lozada C, del Rio E, Reitberg DP et al. Risk-benefit of co-administered Traumeel® (Tr14) and Zeel® (Ze14) intra-articular (IA) injections in patients with moderate-to-severe pain associated with OA of the knee (OAK) (THU0441). *Ann Rheum Dis* 2015; 74 (Suppl. 2): 4268.
31. Zenner S, Metelmann H. Application possibilities of Traumeel S injection solution: Results of a multicentric drug monitoring trial conducted on 3,241 patients. *Biol Ther* 1992; 10 (4): 301–10.
32. Zenner S, Metelmann H. Therapy experiences with a homeopathic ointment: Results of drug surveillance conducted on 3,422 patients. *Biol Ther* 1994; 12 (3): 204–11.
33. Weiser M, Zenner S. Orale Therapie traumatischer, entzündlicher und degenerativer Affektionen mit einem Homöopathikum. *Biol Medizin* 1996; 25 (5): 211–16.
34. Zenner S, Weiser M. Oral treatment of traumatic, inflammatory, and degenerative conditions with a homeopathic remedy. *Biomed Ther* 1997; 15 (1): 22–6.
35. Ludwig J, Weiser M. Treating pediatric trauma with a homeopathic ointment. *J Biomed Ther* 2001; 2: 8–11.
36. Birnesser H, Oberbaum M, Klein P, Weiser M. The homeopathic preparation Traumeel S compared with NSAIDs for symptomatic treatment of epicondylitis. *J Musculoskelet Res* 2004; 8 (2 & 3): 119–28.
37. Schneider C, Klein P, Stolt P, Oberbaum M. A homeopathic ointment preparation compared with 1% diclofenac gel for acute symptomatic treatment of tendinopathy. *Explore (NY)*. 2005; 1 (6): 446–52.
38. Schneider C, Schneider B, Hanisch J, van Haselen R. The role of a homeopathic preparation compared with conventional therapy in the treatment of injuries: an observational cohort study. *Complement Ther Med* 2008; 16 (1): 22–7.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Пилипович Анна Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. нервных болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: aapilipovich@mail.ru

Альфакальцидол – оптимальный препарат витамина D для лечения остеопороза у пациентов старше 45 лет

И.С.Дыдыкина^{✉1}, П.С.Коваленко¹, А.А.Коваленко²

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А.Насоновой». 115522, Россия, Москва, Каширское ш., д. 34а;

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

dydykina_is@mail.ru

В статье представлены сведения о физиологической роли витамина D, основных причинах дефицитных состояний и особенностях метаболизма нативной и активной форм витамина D, в том числе после 45 лет. Сделан акцент на том, что альфакальцидол вследствие отсутствия почечного метаболизма демонстрирует большую клиническую эффективность по сравнению с нативным витамином D в лечении различных типов остеопороза при схожем профиле безопасности. Альфакальцидол в виде монотерапии входит в клинические рекомендации по лечению остеопороза – в отличие от нативного витамина D, – так как продемонстрировал более выраженный эффект в отношении повышения минеральной плотности кости, снижения риска падений, уменьшения переломов и значимое снижение болевого синдрома. Широкие возможности подбора индивидуальных доз препарата Альфа Д3-Тева® (альфакальцидол) позволяют свести к минимуму риск развития побочных эффектов, что вместе с предупреждением возникновения новых переломов, устранением болевого синдрома и улучшением двигательной активности способствует повышению качества жизни пациентов всех возрастов.

Ключевые слова: остеопороз, остеопоротические переломы, нативный витамин D, активные метаболиты витамина D, метаболизм витамина D, альфакальцидол.

Для цитирования: Дыдыкина И.С., Коваленко П.С., Коваленко А.А. Альфакальцидол – оптимальный препарат витамина D для лечения остеопороза у пациентов старше 45 лет. Consilium Medicum. 2017; 19 (2): 163–166.

Review

Alfacalcidol is the optimal vitamin D preparation for the treatment of osteoporosis in patients older than 45 years

I.S.Dydykina^{✉1}, P.S.Kovalenko¹, A.A.Kovalenko²

¹V.A.Nasonova Research Institute of Rheumatology. 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 34a;

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

✉dydykina_is@mail.ru

Abstract

The article presents information on the physiological role of vitamin D, the main causes of deficient conditions and the peculiarities of the metabolism of native and active forms of vitamin D, including after 45 years. The emphasis is that alfacalcidol, due to the absence of renal metabolism, demonstrates greater clinical effectiveness than native vitamin D in the treatment of various types of osteoporosis with a similar safety profile. Alfacalcidol in the form of monotherapy is included in the clinical recommendations for the treatment of osteoporosis – in contrast to native vitamin D – because it showed a more pronounced effect on the increase of bone mineral density, reducing the risk of falls, reducing fractures and a significant reduction in the pain syndrome. The wide choice of individual doses of Alfa D3-Teva® (alfacalcidol) allows to minimize the risk of side effects, which together with the prevention of new fractures, elimination of pain syndrome and improvement of motor activity contributes to improving the quality of life of patients of all ages.

Key words: osteoporosis, osteoporotic fractures, native vitamin D, active metabolites of vitamin D, metabolism of vitamin D, alfacalcidol.

For citation: Dydykina I.S., Kovalenko P.S., Kovalenko A.A. Alfacalcidol is the optimal vitamin D preparation for the treatment of osteoporosis in patients older than 45 years. Consilium Medicum. 2017; 19 (2): 163–166.

Начало XXI в. в России ознаменовано изданием целой серии клинических рекомендаций (руководств) для врачей общей практики и узких специалистов. Целью создания таких пособий являлось совершенствование диагностики, профилактики и лечения заболеваний с позиций доказательной медицины. По мнению большого числа врачей, клинические рекомендации «Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение», впервые изданные в 2005 г. под редакцией Л.И.Беневоленской и О.М.Лесняк, дополненные и переработанные в 2009 и 2012 г., были одним из лучших среди аналогичных руководств [1, 2]. Коллективный труд и участие большого числа авторитетных специалистов из разных областей медицины, занимающихся проблемой остеопороза (ОП), – основная отличительная черта существующих клинических рекомендаций по ОП. Основу рекомендаций составили существующие международные руководства, адаптированные с учетом российской специфики, а также рекомендации экспертов Российской ассоциации по ОП, участвовавших в работе.

Как известно, ОП – системное заболевание скелета из группы метаболических остеопатий, для которого характерны уменьшение костной массы и нарушение микроархитектоники костной ткани, а также снижение прочности кости и повышение риска возникновения переломов. Именно переломы, связанные с ОП, представляют огромную социальную и экономическую проблему, являются причиной низкого качества жизни больных, инвалидизации и преждевременной смерти. Всемирная организация здравоохранения рассматривает ОП как заболевание, которое можно не только своевременно распознать, но и предотвратить.

ОП встречается во всех возрастных группах, ассоциируется с целым рядом заболеваний внутренних органов, прежде всего ревматическими и эндокринными, диагностируется как у женщин, так и у мужчин. В ходе эпидемиологических исследований, проведенных в нашей стране в 1990-х годах, было установлено, что 30% женщин и 24% мужчин в возрасте 50 лет и старше болеют ОП [1]. Увеличе-

ние продолжительности жизни и как следствие постарение населения, коморбидные состояния, малоподвижный образ жизни и многое другое поставили ОП в число приоритетных медико-социальных и медико-экономических проблем. Например, при ревматоидном артрите ОП и переломы включены в число 10 основных коморбидных состояний, основанных на распространенности, смертности и предотвращаемости наряду с сердечно-сосудистыми, онкологическими заболеваниями, сахарным диабетом, депрессией и тревогой, ожирением и серьезными инфекциями, а также амилоидозом, курением и заболеваниями легких [3]. Предотвращаемость – оправданная надежда и небеспочвенное ожидание решения проблемы ОП и переломов. Успехи в изучении факторов риска и различных звеньев патогенеза заболевания, разработанные методы первичной и вторичной профилактики болезни, алгоритм оказания помощи больным в клинической практике, совершенствование способов лечения с использованием различных групп лекарственных препаратов позволяют с оптимизмом смотреть в будущее.

Не вызывает сомнений, что проживание в северных широтах, дефицит потребления продуктов, содержащих витамин D, возраст старше 65 лет, нарушение функции почек, ожирение и другие коморбидные состояния являются причиной гиповитаминоза D, который рассматривается как фактор развития ОП и повышения риска падений и переломов. С позиций доказательной медицины для лечения ОП могут использоваться только те препараты, клиническая эффективность которых доказана в отношении снижения риска переломов. Лечение должно проводиться в рекомендованном режиме не менее 3–5 лет, поэтому очень важно добиться понимания значимости длительной терапии и приверженности лечению ОП. Стабилизация или увеличение минеральной плотности кости (МПК) рассматривается как хороший эффект терапии. Потеря МПК или возникновение нового перелома могут свидетельствовать о плохой приверженности пациента рекомендованному лечению.

Решение о начале лечения ОП у мужчин и женщин старше 40 лет может быть принято по результатам индивидуальной оценки 10-летнего абсолютного риска переломов методом FRAX. Использование FRAX особенно рекомендуется в тех случаях, когда проведение денситометрии невозможно (из-за отсутствия оборудования или высокой стоимости исследования) или когда при денситометрии была выявлена остеопения. Тем, кто не знаком с принципами работы и интерпретацией результатов FRAX, можно посмотреть интернет-ссылку www.shef.ac.uk/FRAX/index.jsp?lang=rs. В тех случаях, когда отсутствуют клинические проявления ОП (низкоэнергетические или спонтанные переломы), по данным денситометрии отсутствуют критерии ОП (Т-критерий ниже -2,5 СО) или нет возможности для проведения денситометрии, но при этом по оценке FRAX выявлен высокий риск возникновения перелома, рекомендуется ставить диагноз «вероятный ОП» (М 81.8) и назначать антиостеопоротическое лечение.

При медикаментозной терапии ОП препараты кальция и витамина D должны быть обязательным компонентом любой схемы лечения. Суточное поступление кальция (с учетом продуктов питания) должно быть 1000–1500 мг (безопасная доза). Суточное потребление витамина D колеблется от 800 до 2000 МЕ в зависимости от тяжести ОП, сопутствующих заболеваний и ожирения. При этом людям старше 65 лет при снижении клиренса креатинина менее 60 мл/мин вместо нативного витамина D рекомендуются активные метаболиты или аналоги витамина D.

Термин «витамин D» объединяет группу сходных по химическому строению форм нативного витамина: D₂ и D₃, которые обладают мощным регулирующим влиянием на кальций-фосфорный обмен и другими важными биологическими функциями [1].

Витамин D₂ (эргокальциферол) поступает в организм с пищей и содержится преимущественно в рыбьем жире, жирных сортах рыбы (сельдь, скумбрия, лосось), сливочном масле, молоке, злаковых растениях, яичном желтке.

Витамин D₃ (холекальциферол) синтезируется в коже под воздействием ультрафиолетового излучения β-диапазона и тепла и практически не зависит от поступления извне. На его синтез влияют такие факторы, как пигментация кожи человека, широта расположения региона проживания, продолжительность дня, время года, погодные условия и площадь кожного покрова, не прикрытого одеждой. Известно, что примерно 80% витамина D в организме образуется эндогенно, и только около 20% поступает из экзогенных источников (питание и биологически активные добавки). Поэтому зимой в странах, расположенных в северных широтах, в период с октября по март, когда большая часть ультрафиолетового излучения поглощается атмосферой, синтез витамина D практически отсутствует. В этих широтах отмечается большое число людей с дефицитом витамина D [1, 4]. Также было установлено, что с возрастом способность кожи производить витамин D₃ уменьшается, а после 65 лет она может снизиться более чем в 4 раза [5, 6], что также вызывает дефицитные состояния.

Говоря о метаболизме витамина D, необходимо отметить, что после синтеза в толще кожи он гидроксигируется в печени до неактивного метаболита – 25-гидроксивитамина D [25(OH)D]. Уровень этого вещества отражает как образование витамина D в коже, так и его поступление с пищей, в связи с чем может использоваться в лабораторной диагностике как маркер содержания витамина D. Далее, для проявления физиологической активности, 25(OH)D метаболизируется в почках до активной формы – 1,25-дигидроксивитамина D [1,25(OH)₂D], называемой также D-гормоном или кальцитриолом. Регуляция синтеза 1,25(OH)₂D в почках является непосредственной функцией циркулирующего в крови паратиреоидного гормона (ПТГ), на концентрацию которого, в свою очередь, по механизму обратной связи оказывает влияние как уровень самого D-гормона, так и концентрация кальция в плазме крови. Образование 1,25(OH)₂D увеличивается под действием ПТГ, кальция и фосфата сыворотки крови. Измерение в плазме крови 1,25(OH)₂D не может являться индикатором запасов витамина D, поскольку вещество имеет короткий период полураспада (менее 4 ч) и жестко регулируется уровнями ПТГ в зависимости от содержания кальция и фосфора [7]. К тому же концентрация 1,25(OH)₂D в сыворотке крови обычно не снижается до тех пор, пока дефицит витамина D не достигнет критических значений [2, 6, 7].

По мнению диетологов, физиологическая потребность в витамине D для детей и взрослых составляет 10 мкг/сут, а для лиц старше 60 лет – 15 мкг/сут. Однако среднее «потребление» в разных странах колеблется от 2,5 до 11,2 мкг/сут и не обеспечивает суточную потребность в витамине, создавая его дефицит [8]. Дефицит витамина D определяется по уровню 25(OH)D в сыворотке крови при значениях менее 20 нг/мл; уровень 25(OH)D более 20 нг/мл, но менее 30 нг/мл расценивается как недостаточность витамина D, а более 30 нг/мл – как оптимальный уровень витамина D [9–11]. При рахите и остеомалации уровни 25(OH)D чаще всего бывают менее 5–10 нг/мл. При этом, как правило, вторичный гиперпаратиреоз не развивается. Возможно, низкое потребление кальция также является одним из факторов, влияющих на развитие клинических проявлений костной патологии на фоне дефицита витамина D.

В кишечнике витамин D₃ регулирует активное всасывание поступающего с пищей кальция – процесс, почти полностью зависящий от действия этого гормона. В почках он, наряду с другими кальциемическими гормонами, регулирует реабсорбцию кальция в петле нефрона. Также

D-гормон повышает активность остеобластов и способствует минерализации костного матрикса. Вместе с тем он увеличивает активность и количество остеокластов, что стимулирует костную резорбцию, хотя есть исследования, показывающие, что под его влиянием происходит подавление имеющейся повышенной костной резорбции. D-гормон способствует формированию микромозолей в костях и заживлению микропереломов, что повышает прочность и плотность костной ткани.

Недостаточное образование витамина D может привести к снижению уровня $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, что вызывает нарушение всасывания кальция. Снижение уровня кальция в плазме крови и уменьшение $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ в свою очередь может вызвать пролиферацию клеток паращитовидной железы и увеличение секреции ПТГ. Развившийся в результате вторичный гиперпаратиреоз вызывает остеокластическую резорбцию кости, нарушение процессов ремоделирования и минерализации костной ткани, снижение ее плотности и изменение костной архитектуры, что, в свою очередь, приводит к ОП и повышению риска развития переломов.

Уменьшение содержания D-гормона ведет к нарушению функции нервно-мышечного аппарата, так как проведение импульсов с двигательных нервов на поперечно-полосатую мускулатуру и сократимость последней являются кальций-зависимыми процессами. Рецепторы к $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ присутствуют в мембране мышечных клеток, где и регулируют транспорт кальция и фосфата, а также в ядре клеток, где участвуют в производстве энергии для сокращения мышцы. Мышечные клетки обладают способностью локально превращать $25(\text{OH})\text{D}$ в $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Таким образом, недостаточность D-гормона вносит свой «вклад» в нарушение двигательной активности, координации движений и как следствие повышает риск падений, прежде всего у пожилых пациентов. Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований показал значительное снижение риска падений при приеме препаратов витамина D по сравнению с пациентами в группе контроля [12].

Для профилактики и лечения ОП и дефицитных состояний витамина D широко используется как нативный витамин D, так и химически синтезированные лекарства, являющиеся его аналогами. Эта группа препаратов относится к числу наиболее хорошо переносимых и безопасных средств для лечения состояний, связанных с нарушением кальций-фосфорного обмена, а также заболеваний опорно-двигательного аппарата, таких как первичный и вторичный ОП, рахит, остеомаляция.

Учитывая, что применение препаратов нативного витамина D и его аналогов при лечении ОП довольно продолжительно, большое внимание уделяется именно хорошей переносимости и безопасности данных лекарственных средств. При индивидуальном подборе доз препаратов витамина D на основе оценки уровня кальция в плазме крови риск развития побочных эффектов минимален. Тем не менее при применении активных метаболитов витамина D примерно у 2–4% пациентов возможно развитие ряда побочных эффектов, например гиперкальциемии, что связано с одним из основных механизмов их действия – усилением кишечной абсорбции кальция и фосфора. При индивидуально подобранной дозе указанные побочные эффекты наблюдаются достаточно редко [13, 14]. При возникновении побочных эффектов или увеличении уровня кальция выше $2,75\text{ммоль/л}$ рекомендуется отменить лечение на 7–10 дней, а затем возобновить его с использованием уменьшенной на 50% дозы, контролируя общее состояние пациента и уровень кальция в крови [16].

Одним из значимых отличий активных метаболитов витамина D (альфакальцидол, кальцитриол) от его нативной формы является отсутствие II этапа активации витамина D_3 – 1α -гидроксилирования в почках. Известно, что после 40 лет скорость клубочковой фильтрации (СКФ) снижается на 1%

ежегодно, следовательно, отсутствие почечного метаболизма может быть особенно важно для терапии пациентов старше 45 лет, а также для тех, кто страдает различными хроническими заболеваниями почек [16].

Активные метаболиты витамина D (альфакальцидол и кальцитриол) широко используются как в моно-, так и в комбинированной терапии ОП в сочетании с другими антирезорбтивными препаратами, поскольку не только тормозят потерю костной массы, но и снижают интенсивность боли в костях, риск развития переломов. Помимо этого показанием к назначению активных метаболитов витамина D являются выраженная гипокальциемия, псевдо- и гипопаратиреоз, хроническая почечная недостаточность, в том числе ее терминальная форма, а также хроническая болезнь почек с СКФ < 60 мл/мин, высокий риск падений у пожилых пациентов. [2, 17].

В ряде исследований активные метаболиты витамина D продемонстрировали лучшую эффективность по сравнению с нативным витамином D для снижения риска падений у пациентов с ОП [16], особенно при снижении СКФ [18], при компенсации дефицита 25(ОН)D у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности [19] и диабетической нефропатией [20].

Назначая препараты нативного витамина D в возрасте 45 лет и старше, а также на фоне коморбидных состояний или сопутствующей терапии лекарственными средствами, влияющими на эффективность витамина D, следует учитывать, что возможны нарушения всасывания витамина D в кишечнике, его метаболизма в печени или почках, в том числе из-за снижения клиренса креатинина. При этом активные метаболиты витамина D, такие как альфакальцидол (Альфа Д3-Тева®), имеют преимущества по сравнению с нативными формами, так как для превращения в активную форму (D-гормон) нуждаются только в одном этапе гидроксилирования в печени и не зависят от снижения СКФ [16, 21]. Широкому применению кальцитриола в клинической практике мешает высокий риск развития гиперкальциемии (до 40%). Препарат связывается с рецепторами 1,25(ОН)₂D₃ в кишечнике сразу после приема, происходит быстрая абсорбция кальция, а следовательно, повышается риск острой гиперкальциемии. Применение альфакальцидола сопровождается меньшим числом побочных эффектов в виде гиперкальциемии и гиперкальциурии. В отличие от кальцитриола после поступления в организм он не оказывает немедленного эффекта на всасывание кальция в кишечнике, его действие осуществляется после этапа гидроксилирования в печени [15]. Средняя терапевтическая доза альфакальцидола у пациентов с нормальными показателями фосфорно-кальциевого обмена составляет 0,5–1 мкг/сут, препарат может быть назначен 1 раз в день [13].

Таким образом, препараты активных метаболитов витамина D оказывают лечебный эффект при разных типах и формах ОП, снижают риск падений, могут применяться как в монотерапии, так и в комбинации с другими антиостеопоретическими средствами (например, с бисфосфонатами, средствами заместительной гормональной терапии) и солями кальция. Благодаря активной форме и как следствие отсутствию почечного метаболизма альфакальцидол демонстрирует большую клиническую эффективность по сравнению с нативным витамином D в лечении ОП при схожем профиле безопасности. Альфакальцидол в виде монотерапии входит в клинические рекомендации по лечению ОП, в отличие от нативного витамина D. Широкие возможности подбора индивидуальных доз препарата

Альфа Д3-Тева® (альфакальцидол) позволяют свести к минимуму риск развития побочных эффектов, что вместе с предупреждением возникновения новых переломов, устранением болевого синдрома и улучшением двигательной активности способствует повышению качества жизни пациентов всех возрастов.

Литература/References

1. Беневоленская Л.И., Лесняк О.М. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации. М: ГЭОТАР-Медиа, 2005; с.146–63. / Benevolenskaia L.I., Lesniak O.M. Osteoporoz. Diagnostika, profilaktika i lechenie. Klinicheskie rekomendatsii. M: GEOTAR-Media, 2005; s.146–63. [in Russian]
2. Беневоленская Л.И., Лесняк О.М. Остеопороз. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. / Benevolenskaia L.I., Lesniak O.M. Osteoporoz. 2-e izd., pere-rab. i dop. M.: GEOTAR-Media, 2009. [in Russian]
3. Loza E, Lajas C, Andreu JL et al. Consensus statement on a framework for the management of comorbidity and extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2015; 35 (3): 445–58.
4. Бахтиярова С.А., Лесняк О.М. Дефицит витамина D среди пожилых людей. Общ. лечеб. практика. 2004; 1: 26–32. / Bakhtiarova S.A., Lesniak O.M. Defitsit vitamina D sredi pozhylykh liudei. *Obshch. vracheb. praktika*. 2004; 1: 26–32. [in Russian]
5. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (7): 1911–30. DOI: 10.1210/jc.2011-0385
6. Henderson L, Irving K, Gregori J et al. The National Diet and Nutrition Survey: Adults aged 19–64 years. V. 3. Vitamin and mineral intake and urinary analysis. London: The Stationery Office, 2003.
7. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 582S–6S.
8. Спиричев В.Б. Витамины, витаминоподобные и минеральные вещества. Справочник. М.: МЦФЭР, 2004. / Spirichev V.B. Vitaminy, vitaminopodobnye i mineralnye veshchestva. *Spravochnik*. M.: MTSFER, 2004. [in Russian]
9. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации МР 2.3.1.2432-8. / Normy fiziologicheskikh potrebnosti v energii i pishchevnykh veshchestvakh dlia razlichnykh grupp naseleniia Rossiiskoi Federatsii. *Metodicheskie rekomendatsii MR 2.3.1.2432-8*. [in Russian]
10. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* 2010; 21 (7): 1151–4.
11. Gómez de Tejada Romero MJ, Sosa Henríquez M, Del Pino Montes J et al. Position document on the requirements and optimum levels of vitamin D. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2011 3; 1: 53–64.
12. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 339: b3692. DOI: 10.1136/bmj.b3692
13. Инструкция по медицинскому применению препарата Альфа Д3-Тева®, ЛСР-007813/10. / Instrukttsiia po meditsinskomu primeneniiu preparata Alfa D3-Teva®, LSR-007813/10. [in Russian]
14. Bischoff-Ferrari HA, Shao A, Dawson-Hughes B et al. Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation. *Osteoporos Int* 2010; 21 (7): 1121–32.
15. Лесняк О.М. Эффективность и безопасность альфакальцидола в лечении остеопороза и предупреждении переломов: обзор современных данных. Эффективная фармакотерапия. Ревматология, травматология и ортопедия. 2014; 1 (10). / Lesniak O.M. Effektivnost' i bezopasnost' al'fakal'tsidola v lechenii osteoporoza i preduprezhdenii perelomov: obzor sovremennykh dannykh. *Effektivnaia farmakoterapiia. Revmatologiya, travmatologiya i ortopediya*. 2014; 1 (10). [in Russian]
16. Шварц Г.Я. Дефицит витамина D и его фармакологическая коррекция. *PMЖ*. 2009; 17 (7): 477–86. / Shvarts G.Ia. Defitsit vitamina D i ego farmakologicheskaya korrektsiia. *RMZh*. 2009; 17 (7): 477–86. [in Russian]
17. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Витамин D в терапии остеопороза: его роль в комбинации с препаратами для лечения остеопороза, внескелетные эффекты. Эффективная фармакотерапия. 2013; 2: 14–29. / Belaia Zh.E., Rozhinskaya L.Ia. Vitamin D v terapii osteoporoza: ego rol' v kombinatsii s preparatami dlia lecheniia osteoporoza, vneskeletnye efekty. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2013; 2: 14–29. [in Russian]
18. Richy F, Dukas L, Schacht E. Differential effects of D-Hormone analogs and native vitamin D on the risk of falls: a comparative meta-analysis. *Calcif Tissue Int* 2008; 82: 102–7.
19. Del Valle E, Negri AL, Fradinger E et al. Weekly high-dose ergocalciferol to correct vitamin D deficiency/insufficiency in hemodialysis patients: A pilot trial. *Hemodial Int* 2014; DOI: 10.1111/hdi.12209
20. Mager DR, Jackson ST, Hoffmann MR et al. Vitamin D supplementation and bone health in adults with diabetic nephropathy: the protocol for a randomized controlled trial. *BMC Endocr Disord* 2014; 14: 66. DOI: 10.1186/1472-6823-14-66
21. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 339: b3692. DOI: 10.1136/bmj.b3692

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Дыдыкина Ирина Степановна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. по изучению безопасности антиревматических препаратов ФГБНУ «НИИР им. В.А.Насоновой».

E-mail: dydykina_is@mail.ru

Коваленко Полина Сергеевна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. отд. метаболических заболеваний костей и суставов с Центром профилактики остеопороза ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой».

E-mail: polina_dydykina@mail.ru

Коваленко Алексей Анатольевич – глав. врач санатория «Звенигород» ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: alexsey-kovalenko@yandex.ru

