

# CONSILIUM MEDICUM

Том 20, №2, 2018

VOL. 20, N2, 2018

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН В ПЕРЕЧЕНЬ ИЗДАНИЙ, РЕКОМЕНДОВАННЫХ ВЫСШЕЙ АТТЕСТАЦИОННОЙ КОМИССИЕЙ



## НЕВРОЛОГИЯ РЕВМАТОЛОГИЯ NEUROLOGY RHEUMATOLOGY

Применение телемедицинских технологий

Стратегии безопасной терапии деменции  
у пожилых пациентов

Реабилитационные программы

Случай тяжелой поздней генерализованной  
миастении с преимущественным поражением  
бульбарной мускулатуры

Сенсомоторная интеграция в норме  
и после перенесенного инсульта

Актуализация эффективной стратификационной  
терапии пациентов с легкой черепно-мозговой  
травмой

Острая идиопатическая невралгическая амиотрофия.  
Синдром Персонейджа–Тернера

Малоизвестный синдром задней обратимой  
энцефалопатии, требующий неотложной помощи

Авторские методы кинезитерапии  
в нейрореабилитации

Рецидивирующий фасеталгический синдром

Мигрень в клинической практике невролога

Лечение эпилептического статуса

Головокружение после черепно-мозговой травмы:  
диагностика и лечение

Антиагреганты в профилактике ишемических  
нарушений мозгового кровообращения



**CONSILIUM MEDICUM**

2018 г., Том 20, №2  
2018, VOL. 20, 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:**

В.В. Фомин – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, профессор

**Editor-in-Chief:**

Victor V. Fomin – prof., MD, 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 России» 11776.

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

Информация для авторов на сайте [www.hpmp.ru](http://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. 2018 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.

Издатель: ЗАО «Консилиум Медикум»

Адрес издателя: 125167, Москва, Новый Зыковский пр-д, 3, 40

**«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

[www.hpmp.ru](http://www.hpmp.ru)

**E-mail:** [or@hpmp.ru](mailto: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 типографии:**

107023, Москва,  
ул. Электрозаводская, 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](mailto:media@con-med.ru)

Электронная версия: [www.con-med.ru](http://www.con-med.ru)

**Директор:** Т.Л. Скоробогат

[tatiana@con-med.ru](mailto:tatiana@con-med.ru)

**Менеджер по работе с ключевыми**

**клиентами:** Н.А. Зуева

[nelly@con-med.ru](mailto:nelly@con-med.ru)

**Директор по рекламе:** Н.М. Сурова

**Менеджеры по рекламе:** Т.А. Романовская,

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

А.С. Спирина

**Менеджер по работе с подписчиками:**

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

**E-mail:** [subscribe@con-med.ru](mailto:subscribe@con-med.ru)

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

профессор, д.м.н. (Москва)

**David M. Aronov,**

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**Бойцов С.А.,**

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

**Sergey A. Boytsov,**

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**Захарова И.Н.,**

профессор, д.м.н. (Москва)

**Irina N. Zakharova,**

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**Маев И.В.,**

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

**Igor V. Maev,**

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**Поддубная И.В.,**

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

**Irina V. Poddubnaya,**

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**Прилепская В.Н.,**

профессор, д.м.н. (Москва)

**Vera N. Prilepskaya,**

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**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)

**АЛЛЕРГОЛОГИЯ и ИММУНОЛОГИЯ  
(ALLERGOLOGY and IMMUNOLOGY)**

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

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

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

**АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ и РЕАНИМАТОЛОГИЯ  
(ANESTHESIOLOGY and CRITICAL CARE  
MEDICINE)**

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

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

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

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

Цыпин Л.Е., профессор, д.м.н. (Москва)  
Leonid E. Tsylin, 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)

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

**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)

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

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

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

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

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

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

Кочергин Н.Г., профессор, д.м.н. (Москва)  
Nikolay G. 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  
(INFECTIO 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)

Никифоров В.С., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
Victor S. Nikiforov, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, 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)**

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

Леонова М.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Marina V. Leonova, 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. Likhberman, 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)

#### ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ (OTORHINOLARYNGOLOGY)

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

Косьяков 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)

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. Vigel, prof., MD, PhD (Kazan, Moscow)

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

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

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

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

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

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

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

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

#### РЕВМАТОЛОГИЯ (RHEUMATOLOGY)

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

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

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

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

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

#### УРОЛОГИЯ (UROLOGY)

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

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

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., 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)  
Nina A. Petunina, 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

<b>Концентрация фибронектина в прогнозе выживаемости и развития симптомной геморрагической трансформации у больных с ишемическим инсультом при проведении тромболитической терапии</b> О.В.Лянг, А.Г.Кочетов, А.А.Архипкин, Ю.В.Новоженова, Е.Н.Шачнев, Н.А.Шамалов, Л.В.Стаховская	8
<b>Антиагреганты в профилактике ишемических нарушений мозгового кровообращения: место дипиридамола</b> А.С.Кадыков, Н.В.Шахпаронова	14
<b>Использование телемедицинских технологий при оказании помощи пациентам с острой церебральной недостаточностью в Свердловской области</b> А.М.Алашеев, А.А.Белкин, В.А.Шелякин, А.И.Цветков	18
<b>Старение как процесс нейродегенерации. Стратегии безопасной терапии деменции у пожилых пациентов</b> М.В.Путилина	24
<b>Специфика когнитивных нарушений у неврологических больных. Реабилитационные программы</b> М.М.Щербакова	30
<b>Использование цитиколина у пациентов с нарушением двигательных функций после инсульта</b> Е.А.Кольцова, Е.А.Петрова, Л.В.Стаховская	41
<b>Свойства сосудистой стенки позвоночных артерий у больных с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения в вертебрально-базиллярной системе</b> А.Ю.Вишнякова, В.Г.Лелюк	45
<b>Лечение пациентов с хроническими расстройствами мозгового кровообращения: в фокусе пентоксифиллин</b> А.В.Чугунов, П.Р.Камчатнов, А.Ю.Казаков, Х.Я.Умарова, А.Р.Абиева	50
<b>Случай тяжелой поздней генерализованной миастении с преимущественным поражением бульбарной мускулатуры: описание случая и обзор литературы</b> А.В.Сердюк, Е.А.Ковражкина, Н.В.Вяткина	59
<b>Сенсомоторная интеграция в норме и после перенесенного инсульта</b> И.В.Дамулин	63
<b>Актуализация эффективной стратификационной терапии пациентов с легкой черепно-мозговой травмой (клиническое исследование)</b> И.Н.Самарцев, С.А.Живолупов, Е.В.Яковлев, М.С.Паршин, П.Ю.Соседов, Н.А.Рашидов	69
<b>Острая идиопатическая невралгическая амиотрофия: синдром Персонейджа–Тернера</b> Ю.В.Бушкова, Л.В.Стаховская, Е.А.Ковражкина, М.Х.Шурдумова	78
<b>Малоизвестный синдром задней обратимой энцефалопатии, требующий неотложной помощи</b> В.В.Гудкова, Е.И.Кимельфельд, Л.В.Стаховская	84
<b>Эффективность и безопасность лечения пациента с поясничной болью</b> П.Р.Камчатнов, А.В.Чугунов, Х.Я.Умарова	90
<b>Авторские методы кинезитерапии в нейрореабилитации (лекция)</b> К.Б.Петров, Н.А.Ивонина	96
<b>Аневризмы супраклиноидного отдела внутренней сонной артерии в практике невролога (описание клинических случаев)</b> Т.М.Алексеева, Ю.В.Назинкина, В.Д.Косачев, А.Н.Халмурзина, В.В.Крючкова	101
<b>Рецидивирующий фасеталгический синдром: анализ клинического случая</b> О.В.Воробьева	106
<b>Перспективы применения гопантеновой кислоты в психиатрической практике</b> Ю.В.Быков, Р.А.Беккер	112
<b>Инъекционные вальпроаты в лечении эпилептического статуса. Обзор литературы, клиническое наблюдение</b> С.Г.Бурд, М.Б.Миронов, Ю.В.Рублева, Т.М.Красильщикова	124
<b>Мигрень в клинической практике невролога: тернистый путь к рациональной терапии пациентов</b> Е.В.Екушева, Е.Г.Филатова	128
<b>Дифференцированная терапия витамином D: современный подход к лечению коморбидной патологии</b> М.Н.Кирпикова	136
<b>Ламотриджин в практике взрослого эпилептолога</b> Ю.А.Белова, И.Г.Рудакова	142
<b>К вопросу о применении алимемазина (Тералиджен®) у больных atopическим дерматитом в сочетании с тревожно-депрессивным расстройством</b> А.С.Един	145
<b>Головокружение после черепно-мозговой травмы: диагностика и лечение</b> А.И.Крюков, Н.Л.Кунельская, А.Л.Гусева	151
<b>Клиническое исследование эффективности рефлексотерапии в лечении постинсультных когнитивных нарушений в остром периоде церебрального инсульта</b> Е.Е.Молчанова, Ю.С.Грищенко	156

# Contents

---

## ORIGINAL ARTICLE

<b>Fibronectin concentration in the prediction of survival and symptomatic transformation in patients with ischemic stroke treated by thrombolysis</b> O.V.Lyang, A.G.Kochetov, A.A.Arkipkin, Yu.V.Novozhenova, E.N.Shachnev, N.A.Shamalov, L.V.Stakhovskaya	8
<b>REVIEW</b>	
<b>Antiplatelet drugs in cerebral ischemia prevention: dipiridamol</b> A.S.Kadykov, N.V.Shahparonova	14
<b>SHORT SURVEY</b>	
<b>Application of telemedicine for management patients with acute cerebral failure in Sverdlovsk region</b> A.M.Alasheev, A.A.Belkin, V.A.Shelyakin, A.I.Tsvetkov	18
<b>REVIEW</b>	
<b>Aging as a degenerative process. Safe strategies for dementia treatment in elderly patients</b> M.V.Putilina	24
<b>ORIGINAL RESEARCH</b>	
<b>Specificity of cognitive impairment in neurological patients. Rehabilitation programs</b> M.M.Shcherbakova	30
<b>REVIEW</b>	
<b>The use of citicoline in patients with impaired motor function after a stroke</b> E.A.Koltsova, E.A.Petrova, L.V.Stakhovskaya	41
<b>SHORT SURVEY</b>	
<b>Vascular wall properties of the vertebral arteries in patients with ischemic stroke in posterior circulation</b> A.Yu.Vishnyakova, V.G.Lelyuk	45
<b>REVIEW</b>	
<b>Treatment of patients with chronic cerebral ischemia: pentoxifylline in focus</b> A.V.Chugunov, P.R.Kamchatnov, A.Yu.Kazakov, Kh.Ya.Umarova, A.R.Abieva	50
<b>CASE REPORTS</b>	
<b>A case of severe generalized myasthenia with late onset and predominant lesion of bulbar muscles: the case report and review</b> A.V.Serdyuk, E.A.Kovrazhkina, N.V.Vyatkina	59
<b>REVIEW</b>	
<b>Sensorimotor integration in health and after stroke</b> I.V.Damulin	63
<b>ORIGINAL ARTICLE</b>	
<b>Actualization of effective stratified therapy in patients with mild traumatic brain injury (clinical trial)</b> I.N.Samartsev, S.A.Zhivolupov, E.V.Jakovlev, M.S.Parshin, P.Yu.Sosedov, N.A.Rashidov	69
<b>CASE REPORTS</b>	
<b>Idiopathic neuralgic amyotrophy: Parsonage–Turner syndrome</b> Yu.V.Bushkova, L.V.Stakhovskaya, E.A.Kovrazhkina, M.Kh.Shurdumova	78
<b>REVIEW</b>	
<b>Under-reported posterior reversible encephalopathy syndrome that requires emergency management</b> V.V.Gudkova, E.I.Kimelfeld, L.V.Stakhovskaya	84
<b>REVIEW</b>	
<b>Efficacy and safety of patients with low back pain treatment</b> P.R.Kamchatnov, A.V.Chugunov, Kh.Ya.Umarova	90
<b>TECHNICAL NOTE</b>	
<b>Author's methods of kinesitherapy in neurorehabilitation (lecture)</b> K.B.Petrov, N.A.Ivonina	96
<b>CASE REPORTS</b>	
<b>Aneurysms of the supraclinoid section of the internal carotid artery in neurological practice (clinical cases)</b> T.M.Alekseeva, Y.V.Nazinkina, V.D.Kosachev, A.N.Khalmurzina, V.V.Kryuchkova	101
<b>CASE REPORTS</b>	
<b>Recurrent facetalgia syndrome: clinical case analysis</b> O.V.Vorob'eva	106
<b>REVIEW</b>	
<b>Hopantenic acid: perspectives for its use in psychiatry</b> Yu.V.Bykov, R.A.Bekker	112
<b>CASE REPORTS</b>	
<b>Injectable valproate in the treatment of status epilepticus. Review of literature, clinical observation</b> S.G.Burd, M.B.Mironov, Yu.V.Rubleva, T.M.Krasilshchikova	124
<b>SHORT SURVEY</b>	
<b>Migraine in the clinical practice of a neurologist: a thorny path to rational therapy of patients</b> E.V.Ekusheva, E.G.Filatova	128
<b>REVIEW</b>	
<b>Differentiation therapy with vitamin D: modern treatment approach to comorbid pathology management</b> M.N.Kirpikova	136
<b>SHORT SURVEY</b>	
<b>Lamotrigine in the practice of an adult epileptologist</b> Yu.A.Belova, I.G.Rudakova	142
<b>ORIGINAL ARTICLE</b>	
<b>To the question of the use of alimamazine (Teraligen®) in patients with atopic dermatitis in combination with anxiety-depressive disorder</b> A.S.Edin	145
<b>REVIEW</b>	
<b>Vertigo after traumatic brain injury: diagnostics and treatment</b> A.I.Kryukov, N.L.Kunelskaya, A.L.Guseva	151
<b>ORIGINAL ARTICLE</b>	
<b>Clinical study of the effectiveness of reflexotherapy in the treatment of post-stroke cognitive disturbances in the acute period of the cerebral stroke</b> E.E.Molchanova, Yu.S.Grishhenko	156

# Концентрация фибронектина в прогнозе выживаемости и развития симптомной геморрагической трансформации у больных с ишемическим инсультом при проведении тромболитической терапии

О.В.Лянг<sup>1,2</sup>, А.Г.Кочетов<sup>2-4</sup>, А.А.Архипкин<sup>2</sup>, Ю.В.Новоженова<sup>2</sup>, Е.Н.Шачнев<sup>4</sup>, Н.А.Шамалов<sup>2</sup>, Л.В.Стаховская<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1;

<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15А;

<sup>4</sup>АНО ДПО «Институт лабораторной медицины». 127083, Россия, Москва, ул. 8 Марта, д. 1, стр. 12, пом. XXV, ком. 11

✉ o.lyang@fedlab.ru

**Актуальность.** Тромболитическая терапия (ТЛТ) ишемического инсульта (ИИ) обладает высокой доказанной эффективностью, но нередко сопровождается симптомной геморрагической трансформацией (сГТ) очага поражения, которая может привести к летальному исходу (ЛИ). Продукты лизиса фибрина в процессе элиминации из кровотока подвергаются опсонизации белками, в частности, фибронектином. Фибронектин также участвует в процессах свертывания крови, которые активируются при инсульте.

**Цель исследования** – оценка динамики и взаимосвязи концентрации плазменного фибронектина с выживаемостью и развитием сГТ при ТЛТ у больных с ИИ.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 66 пациентов в острейшем периоде ИИ. В качестве критериев стратификации были выбраны: отсутствие сГТ и ЛИ, сГТ без ЛИ, ЛИ без сГТ, ЛИ и сГТ. Количественное определение концентрации плазменного фибронектина осуществлялось методом твердофазного иммуноферментного анализа при поступлении пациентов в стационар, через 0–4 ч после проведения ТЛТ, на 1, 2, 3–5 и 7-е сутки. Статистическая обработка данных исследования проведена с использованием программного обеспечения SPSS 8.0, Microsoft Excel 2013.

**Результаты.** У больных до проведения ТЛТ концентрация фибронектина по мерам центральной тенденции не превышает референтные пределы, по верхним значениям меры рассеяния незначительно и статистически незначимо превышает референтные пределы. В 1-е сутки после ТЛТ наблюдается статистически значимое повышение концентрации фибронектина относительно референтных пределов с последующей нормализацией. У выживших больных с сГТ уровень фибронектина до ТЛТ и в первые 4 ч после ТЛТ статистически значимо выше, чем у больных без сГТ, с пороговой точкой разделения 150 мкг/мл. Вероятность отсутствия сГТ у выживших больных при концентрации фибронектина 150 мкг/мл и меньше в 7,5 раза выше, чем при концентрации более 150 мкг/мл.

**Заключение.** Более высокие концентрации фибронектина у больных с развитием сГТ, видимо, обусловлены опсонизирующей функцией данного белка, который удаляет низкомолекулярные продукты тромболизиса и продукты деградации клеточного белкового матрикса из кровотока. Вероятно, компенсаторное повышение фибронектина можно рассматривать как маркер высокой концентрации продуктов пристеночного протеолиза, который в свою очередь приводит к повреждению сосудистой стенки и геморрагическому пропитыванию очага поражения.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, фибронектин, тромболитическая терапия, симптомная геморрагическая трансформация, летальный исход.

**Для цитирования:** Лянг О.В., Кочетов А.Г., Архипкин А.А. и др. Концентрация фибронектина в прогнозе выживаемости и развития симптомной геморрагической трансформации у больных с ишемическим инсультом при проведении тромболитической терапии. Consilium Medicum. 2018; 20 (2): 8–13. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.2.8-13

## Original article

### Fibronectin concentration in the prediction of survival and symptomatic transformation in patients with ischemic stroke treated by thrombolysis

O.V.Lyang<sup>1,2</sup>, A.G.Kochetov<sup>2-4</sup>, A.A.Arhipkin<sup>2</sup>, Yu.V.Novozhenova<sup>2</sup>, E.N.Shachnev<sup>4</sup>, N.A.Shamalov<sup>2</sup>, L.V.Stakhovskaya<sup>2</sup>

<sup>1</sup>People's Friendship University of Russia. 117198, Russian Federation, Moscow, ul. Miklukho-Maklaya, d. 6;

<sup>2</sup>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;

<sup>3</sup>National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherepkovskaya, d. 15A;

<sup>4</sup>Institute of Laboratory Medicine. 127083, Russian Federation, Moscow, ul. 8 Marta, d. 1, str. 12, pom. XXV, kom. 11

✉ o.lyang@fedlab.ru

#### Abstract

**Background.** Thrombolytic therapy (TLT) for ischemic stroke has a high proven efficacy, but is often accompanied by symptomatic hemorrhagic transformation (sHT) of the lesion, which can lead to lethal outcome (LO). The thrombolysis products in elimination from the bloodstream are opsonized by proteins, in particular fibronectin. Fibronectin is also involved in the blood clotting, which is activated in stroke. The aim of this study was to assess dynamics and interactions of fibronectin plasma concentration with the development of survival and symptomatic HT in patients with ischemic stroke treated TLT.

**Materials and methods.** The study included 66 patients in the acute period of ischemic stroke. The stratification criteria were: the lack of sHT and LO, sHT without LO, LO without sHT, LO and sHT. Plasma fibronectin concentration was determined by ELISA at admission of patients to the hospital, after 0–4 hours after TLT, at 1th, 2th, 3–5th, and 7th days. Statistical processing of data was made using the software SPSS 8.0 and Microsoft Excel 2013.

**Results.** Patients before TLT had fibronectin concentration within the reference limits, upper values of the dispersion measure are negligible and statistically insignificant higher than reference limits. In the 1th day after TLT we observed a statistically significant increase in fibronectin concentration with subsequent nor-

malization. Surviving patients with sHT had statistically significantly higher level of fibronectin before TLT and in the first 4 hours after TLT than patients without sHT. Threshold value was 150 mg/ml. The probability of no symptomatic HT in surviving patients with a concentration of fibronectin  $\leq 150$  mg/ml was 7.5 times higher than with concentrations more than 150 mg/ml.

**Conclusion.** Higher fibronectin concentrations in patients with sHT, probably due to opsonized functions of this protein that removes low molecular weight products of thrombolysis and degradation products of the cellular protein matrix from the bloodstream. Probably compensatory increase of fibronectin can be considered as a marker of high concentration of the near-wall proteolysis products. They can cause vascular wall damage and hemorrhagic infiltration of the lesion.

**Key words:** ischemic stroke, fibronectin, thrombolytic therapy, symptomatic hemorrhagic transformation, lethal outcome.

**For citation:** Lyang O.V., Kochetov A.G., Arkhipkin A.A. et al. Fibronectin concentration in the prediction of survival and symptomatic transformation in patients with ischemic stroke treated by thrombolysis. Consilium Medicum. 2018; 20 (2): 8–13. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.2.8-13

## Актуальность

Профилактика и лечение ишемического инсульта (ИИ) – одной из самых распространенных причин инвалидизации и смертности населения – являются важнейшими задачами современного отечественного здравоохранения [1]. С 2007 г. в России широко применяется тромболитическая терапия (ТЛТ) ИИ, эффективность которой имеет высокий уровень доказательности (класс I, уровень доказательности A) [2]. Введение тромболитика приводит не только к лизису фибрина, но и к активации протеолиза, в том числе пристеночного, который может вызывать повреждение сосудистой стенки. Воспалительная реакция, развивающаяся в ответ на повреждающее действие протеолитических процессов, сопровождается выделением в очаге воспаления провоспалительных цитокинов, металлопротеиназ и других веществ, вызывающих дальнейшее разрушение сосуда. Нарастающее повреждение сосудистой стенки может приводить к повышению проницаемости стенки сосуда и, как следствие, к грозным осложнениям тромболизиса – симптомной геморрагической трансформации (сГТ) очага поражения или кровоизлиянию в мозг. При этом развитие асимптомной геморрагической трансформации (ГТ) рассматривается как признак удачно проведенного тромболизиса. Также следует отметить, что, несмотря на высокую эффективность ТЛТ, у ряда больных ИИ заканчивается летальным исходом (ЛИ), причиной которого нередко служит сГТ [3].

Продукты лизиса фибрина и протеолиза в процессе элиминации из кровотока подвергаются опсонизации белками, в частности, фибронектином. Фибронектин представляет собой гомодимер, состоящий из двух идентичных полипептидных цепей с молекулярной массой 235–250 кДа, соединенных дисульфидными мостиками у своих С-концов. На доменах полипептидных цепей расположены специфические центры для связывания с клеточными рецепторами и структурами внеклеточного матрикса [4]. Являясь белком-опонином, фибронектин играет важную роль в очищении крови от продуктов распада белков, образующихся как при распаде фибрина после ТЛТ, так и в результате деятельности протеаз, тем самым обеспечивая защиту сосудистой стенки от их повреждающего действия. Фибронектин также принимает непосредственное участие в процессах свертывания крови, которые активируются при инсульте. Благодаря наличию специфических центров для связывания с Пв/IIIa-рецептором тромбоцитов и с коллагеном, фибронектин опосредует адгезию тромбоцитов к поврежденной сосудистой стенке и уплотняет тромб за счет образования фибрилл на поверхности уже агрегированных тромбоцитов [5, 6]. На сегодняшний день известно, что плазменный фибронектин принимает участие и в плазменном звене гемостаза, связываясь с  $\alpha$ -цепью фибрина в результате реакции, катализируемой XIIIa-фактором, способствуя тем самым образованию фибриновых мостиков [7]. Однако роль фибронектина в процессах свертывания крови и тромбоза неоднозначна ввиду противоречивости данных разных исследователей [8].

Таким образом, фибронектин за счет своих функций может быть связан с течением и исходом ИИ, но в настоящее

время в литературе нет ни данных о взаимосвязи фибронектина с осложнениями ТЛТ, ни результатов исследований значимости фибронектина при ИИ. Понимание патофизиологических механизмов развития осложнений ТЛТ у больных с ИИ позволит снизить их риск и, возможно, приведет к выработке дополнительных прогностических критериев эффективности ТЛТ.

**Целью** нашего исследования была оценка динамики и взаимосвязи концентрации плазменного фибронектина с выживаемостью и развитием сГТ у больных с ИИ при проведении ТЛТ.

## Материалы и методы

В исследование проспективно методом простой рандомизации были включены 66 пациентов, которые поступали в нейрореанимационное отделение ГКБ №31 в острейшем периоде церебрального ИИ, подтвержденного данными нейровизуализации. Критерии включения и исключения пациентов были сформулированы на основе Российских клинических рекомендаций по проведению ТЛТ при ИИ [9]. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Средний возраст пациентов составил 65 лет (95% доверительный интервал – ДИ 59,0–67,0 года). Из сопутствующих заболеваний наиболее часто встречались артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца. У большей части пациентов инсульт имел полушарную локализацию, по степени тяжести состояния и по эффективности ТЛТ пациенты распределились примерно поровну. Объем очага поражения по медиане составил 33,8 см<sup>3</sup>. У 28 (42%) пациентов после ТЛТ развилась сГТ очага поражения. ЛИ на госпитальном этапе наблюдался у 14 (21%) пациентов.

В качестве критериев стратификации были выбраны: отсутствие сГТ и ЛИ – 34 человека, сГТ без ЛИ – 18 человек, ЛИ без сГТ – 4 человека, ЛИ и сГТ – 10 человек.

Всем пациентам при поступлении в стационар в диагностических целях и на 1-е сутки пребывания в стационаре для верификации сГТ выполняли компьютерное томографическое исследование головного мозга. Также всем пациентам проводилась базисная терапия и ТЛТ препаратом rt-PA по стандартной схеме. Антикоагулянтная и антиагрегантная терапия назначалась по показаниям, в зависимости от патогенетического варианта ИИ не менее чем через 24 ч после проведения тромболизиса, после выполнения компьютерной томографии головного мозга в динамике и исключения развития сГТ.

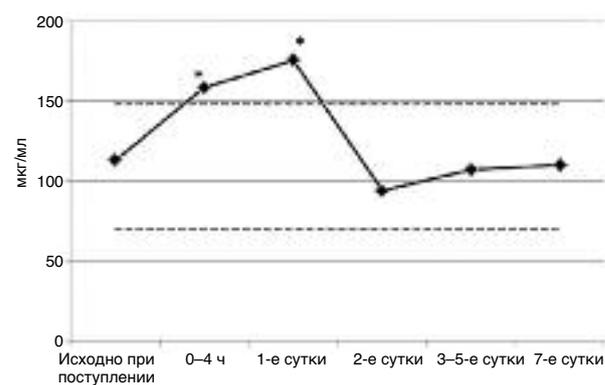
Оценка неврологического статуса по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) осуществлялась при поступлении пациентов в стационар, через 0–4 ч после проведения ТЛТ, на 1, 2, 3–5, 7 и 21-е сутки.

Взятие крови для измерения концентрации фибронектина проводилось при поступлении пациентов в стационар, через 0–4 ч после проведения ТЛТ, на 1, 2, 3–5 и 7-е сутки. Определение концентрации плазменного фибронектина в плазме крови осуществлялось методом твердофазного иммуноферментного анализа набором «Fibronectin ELISA Kit» производства фирмы Technoclone (США) на микропланшетном спектрофотометре ASYS Expert Plus (Австрия). В качестве референтного использовался интервал, указанный производителем: 70–148 мкг/мл.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование		
Показатель		n (%)
Всего		66 (100%)
Пол	Муж	48 (72%)
	Жен	18 (28%)
Возраст, лет		65,0 (95% ДИ 59,0–67,0)
Локализация очага поражения	Левое полушарие	38 (58%)
	Правое полушарие	22 (33%)
	Ствол	4 (6%)
	Мозжечок	2 (3%)
Сопутствующие заболевания	Артериальная гипертензия	62 (93%)
	Ишемическая болезнь сердца	32 (48%)
	Мерцательная аритмия	26 (39%)
	Инсульт в анамнезе	24 (36%)
	Инфаркт миокарда в анамнезе	20 (30%)
	Сахарный диабет	8 (12%)
	Сердечная недостаточность	4 (6%)
	Другие нарушения ритма	4 (6%)
Транзиторная ишемическая атака в анамнезе		2 (3%)
Средний балл по NIHSS		17,00 (Q 11,00–20,50)
Степень тяжести инсульта	Легкая (от 0 до 7 баллов по NIHSS)	24 (36%)
	Средняя (от 7 до 14 баллов по NIHSS)	18 (28%)
	Тяжелая (более 14 баллов по NIHSS)	24 (36%)
Объем очага, см <sup>3</sup>		33,8 (Q 1,8–48,8)
сГТ		28 (42%)
ЛИ		14 (21%)
Эффективность ТЛТ по NIHSS	Значительная	24 (36%)
	Незначительная	18 (28%)
	Отсутствие эффекта	24 (36%)

Статистическая обработка данных исследования проведена с использованием программного обеспечения SPSS 8.0, Microsoft Excel 2013. Описательная статистика непрерывных количественных данных после анализа нормальности распределения представлена в виде среднего значения (M) и 95% ДИ (95% ДИ 5–95%) при нормальном распределении, в виде медианы (Md) и значений 25% нижнего и 75% верхнего квартилей (Q 25–75%) при ненормальном распределении. Нормальным принималось распределение, у которого критерий отличия Колмогорова–Смирнова от теоретически нормального распределения был более 0,05. Аналитическая статистика выполнялась с использованием дисперсионного анализа ANOVA, t-теста Стьюдента для количественных данных с нормальным распределением или критерия суммы рангов Уилкоксона, Манна–Уитни для количественных данных с распределением, отличным от нормального. Значение вероятности (*p*) менее 0,05 (двухсторонняя проверка) демонстрировало статистическую значимость. Ассоциации между переменными выявлялись с помощью коэффициента корреляции (*r*) Пирсона при нормальном распределении сравниваемых выборок, коэффициента корреляции Спирмена при ненормальном распределении или малых размерах выборок. Выбор и оценка характеристик пороговых критических значений переменных (чувствительность, специфичность, точность, правдоподобие) проводились с использованием таблицы с рабочей характеристической кривой (ROC-кривой) и таблицы сопряженности. Выбор пороговых значений подтверждался оценкой достоверности расхождения концентрацион-

Рис. 1. Динамика концентрации фибронектина у больных с ИИ.



Примечание. Здесь и далее на рис. 2–5 пунктирные линии – границы референтного интервала.  
\*Статистическая значимость отличия от верхней границы референтного интервала.

ных кривых Каплана–Мейера по преваленсу заболевания.

## Результаты

У пациентов наблюдалось нарастание уровня плазменного фибронектина после ТЛТ до конца 1-х суток наблюдения, причем в точках 0–4 ч и 1-е сутки концентрация фибронектина была статистически значимо выше верхней границы референтного интервала (рис. 1). Ко 2-м суткам

Таблица 2. Концентрация плазменного фибронектина (мкг/мл) по исходным степеням тяжести ИИ

Точка наблюдения	Степень тяжести (по шкале NIHSS)		
	Легкая	Средняя	Тяжелая
Исходно при поступлении	114,4 (Q 49,6; 143,5)	109,8 (Q 96,8; 111,1)	154,2 (Q 94,7; 230,6)
0–4 ч	102,0 (Q 79,7; 128,8)	144,7 (Q 89,4; 223,0)	169,9 (Q 79,2; 301,3)
1-е сутки	97,7 (Q 63,8; 125,8)	129,1 (Q 72,8; 389,7)	154,6 (Q 135,2; 189,5)
2-е сутки	67,1 (Q 27,3; 92,2)	181,1 (Q 133,1; 215,3)	102,8 (Q 73,6; 146,0)
3–5-е сутки	133,4 (Q 35,7; 157,5)	147,4 (Q 125,5; 496,3)	57,6 (Q 24,5; 113,8)
7-е сутки	145,4 (Q 90,4; 156,9)	127,6 (Q 111,1; 173,4)	111,8 (Q 54,5; 210,2)

Таблица 3. Результаты пошагового регрессионного логистического анализа в прогнозе развития/отсутствия сГТ по пороговому значению исходной концентрации фибронектина 150 мкг/мл

Концентрация фибронектина	В	Ст. ошибка	Вальд	ст.св.	Знч.	ОШ	95% ДИ ОШ	
							нижняя	верхняя
>150 мкг/мл	1,099	0,816	1,810	1	0,178	3,000	0,606	14,864
≤150 мкг/мл	2,015	0,753	1,164	1	<b>0,007</b>	<b>7,500</b>	1,715	32,796

Примечание. ОШ – отношение шансов.

Рис. 2. Динамика концентрации фибронектина по наличию ЛИ у больных с ИИ.

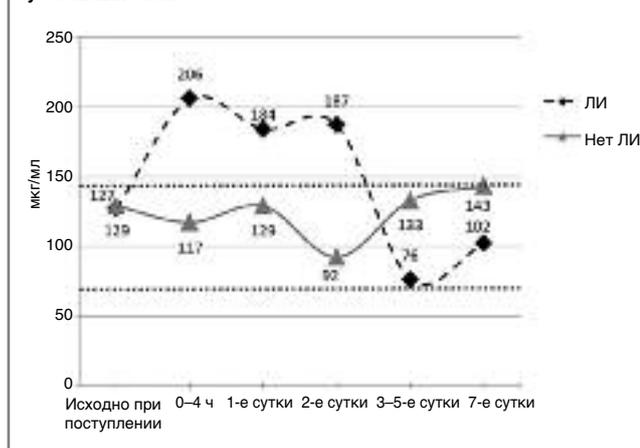
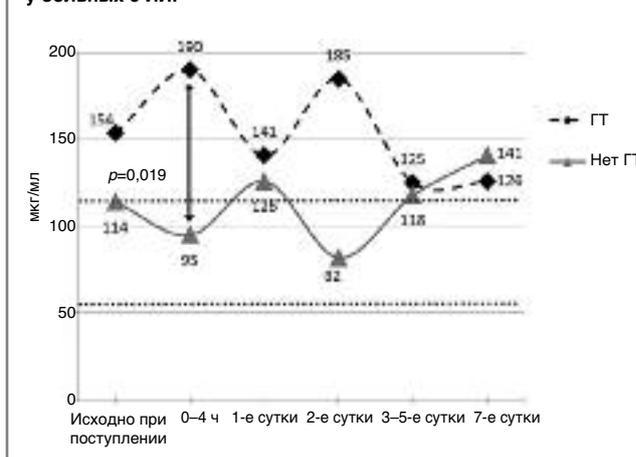


Рис. 3. Динамика концентрации фибронектина по наличию сГТ у больных с ИИ.



концентрация фибронектина снижалась до значений референтного диапазона.

По степеням тяжести ИИ не было выявлено статистически значимых различий по уровню плазменного фибронектина ни в одной из точек наблюдения, однако наблюдалась тенденция к более высоким концентрациям при поступлении, в точке 0–4 ч и 1-е сутки у больных с более высоким баллом NIHSS (табл. 2).

Корреляционный анализ показал прямые средней силы, но статистически незначимые взаимосвязи между исходной степенью тяжести ИИ и исходной концентрацией плазменного фибронектина ( $r=0,429$ ,  $p=0,086$ ), между исходной степенью тяжести ИИ и концентрацией плазменного фибронектина (0–4 ч) ( $r=0,314$ ,  $p=0,086$ ), между исходной степенью тяжести ИИ и концентрацией плазменного фибронектина (2-е сутки) ( $r=0,542$ ,  $p=0,105$ ).

По наличию ЛИ была выявлена разная динамика концентрации фибронектина. У больных с ЛИ наблюдалось повышение уровня фибронектина после ТЛТ с последующим снижением к 3–5-м суткам. У больных без ЛИ уровень фибронектина практически не изменялся на протяжении первых 7 сут и не выходил за границы референтного диапазона (рис. 2).

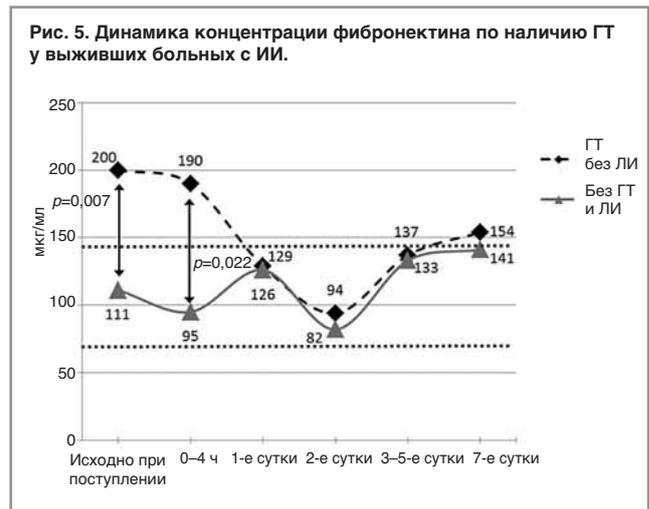
При анализе динамики фибронектина по наличию сГТ было выявлено статистически значимое повышение концентрации плазменного фибронектина (0–4 ч) в группе пациентов с сГТ в сравнении с группой пациентов без нее в

2,1 раза ( $p=0,019$ ). Получена прямая средней силы статистически значимая корреляция между наличием сГТ и исходной концентрацией плазменного фибронектина ( $r=0,343$ ,  $p=0,05$ ). Также выявлена прямая средней силы статистически значимая корреляция между наличием сГТ и концентрацией плазменного фибронектина (0–4 ч) ( $r=0,552$ ,  $p=0,019$ ). В целом у пациентов с наличием сГТ наблюдались более высокие концентрации фибронектина во всех точках наблюдения, за исключением последней (рис. 3).

У больных с сГТ и ЛИ исходно определялись статистически значимо более низкие уровни фибронектина, чем при сГТ без ЛИ: 101 и 200 мкг/мл соответственно ( $p=0,026$ ), но после ТЛТ у этих же больных наблюдалось статистически значимое повышение более чем в 2 раза, до 206 мкг/мл ( $p=0,017$ ); рис. 4.

У выживших больных с сГТ исходно и в первые 4 ч после ТЛТ наблюдались статистически значимо более высокие концентрации фибронектина по сравнению с больными без сГТ и ЛИ ( $p<0,05$ ), но к 1-м суткам после ТЛТ в обеих группах наблюдалась сходная динамика (рис. 5).

Наибольшая статистическая значимость различий в концентрации фибронектина была выявлена исходно при поступлении у выживших больных с наличием и отсутствием сГТ. Именно эти подгруппы использовались для расчета пороговых значений. Кривые Каплана–Мейера кумулятивной доли пациентов по сГТ подтвердили статистически значимое раннее (критерий Breslow 0,002) и позднее



[критерий Log Rank (Mantel-Cox) 0,004] расхождение анализируемых функций по концентрации фибронектина (рис. 6).

Характеристическая кривая концентрации фибронектина по развитию сГТ показала высокую статистически значимую чувствительность и специфичность с верхней границей ДИ площади под кривой, равной единице [0,831 (95% ДИ 0,625–1,000,  $p=0,009$ )].

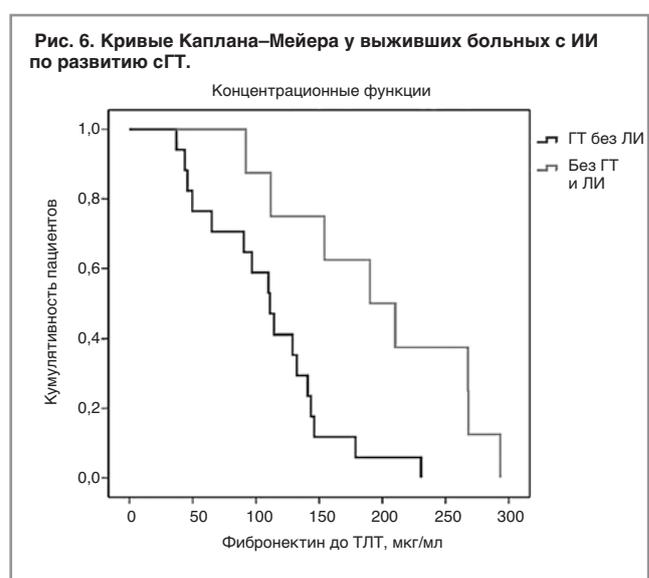
Выбор порогового значения концентрации фибронектина был основан на анализе таблицы к ROC-кривой и частотных гистограмм, и оно составило 150 мкг/мл. Чувствительность и специфичность, характеризующие прогностическую значимость выбранного порогового значения составили 75% (95% ДИ 56,6–89,7) и 88,2% (95% ДИ 72,7–98,2) при высоком индексе точности правильности результатов 84,0% (95% ДИ 67,3–95,8).

Риск развития сГТ при концентрации фибронектина более 150 мкг/мл оказался в 22,5 (95% ДИ 2,6–198) раза статистически значимо выше, чем при концентрации фибронектина менее 150 мкг/мл ( $p=0,004$ ). Широкий доверительный интервал риска от 2 до 198 потребовал проведения дополнительного анализа для коррекции уровня риска, осуществленного методом пошаговой логистической регрессии. Риск развития сГТ при концентрации фибронектина более 150 мкг/мл оказался в 3 раза выше, чем при концентрации менее 150, но статистически незначимо ( $p=0,178$ ). Так как пороговая концентрация, как было выявлено ранее, обладала большей специфичностью и прогностической ценностью отрицательного результата, был проведен логистический пошаговый регрессионный анализ также и по отсутствию сГТ. Уравнение, прогнозирующее отсутствие сГТ, оказалось не только статистически значимым, но и с большей вероятностью отсутствия сГТ (табл. 3).

Таким образом, выявлено, что вероятность отсутствия сГТ при концентрации фибронектина 150 мкг/мл и менее статистически значимо выше в 7,5 раза, чем при концентрации более 150 мкг/мл ( $p=0,007$ ) с прогностической ценностью регрессионной модели 84%.

### Заключение

Результаты проведенного исследования показали, что у больных с ИИ до проведения ТЛТ концентрация фибронектина по мерам центральной тенденции не превышает референтные пределы, по верхним значениям меры рассеяния незначительно и статистически незначимо превышает референтные пределы. В 1-е сутки после ТЛТ наблюдается статистически значимое повышение концентрации фибронектина относительно референтных пределов с последующей нормализацией. У выживших больных с сГТ уровень фибронектина до ТЛТ и в первые 4 ч после ТЛТ статистически значимо выше, чем у больных без сГТ, с по-



роговой точкой разделения 150 мкг/мл. Вероятность отсутствия сГТ у выживших больных при концентрации фибронектина 150 мкг/мл и менее согласно регрессионной логистической модели в 7,5 раза выше, чем при концентрации более 150 мкг/мл.

Более высокие концентрации фибронектина у больных с развитием сГТ, видимо, обусловлены одной из функций данного белка, а именно – опсонизацией разных внеклеточных метаболитов, в том числе низкомолекулярных продуктов тромболизиса и продуктов деградации клеточного белкового матрикса, с целью удаления их из кровотока. Вероятно, данный защитный механизм и компенсаторное повышение концентрации фибронектина можно рассматривать как маркер высокой концентрации продуктов протеолиза, в том числе пристеночного, который, в свою очередь, является этиологической причиной повреждения сосудистой стенки, приводящей к геморрагическому пропитыванию очага поражения.

### Литература/References

- Инсульт. Руководство для врачей. Под ред. Л.В.Стаховской, С.В.Котова. М.: Медицинское информационное агентство, 2014. / Insult. Rukovodstvo dlia vrachei. Pod red. L.V.Stakhovskoi, S.V.Kotova. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2014. [in Russian]
- Скворцова В.И., Шамалов И.А., Рамазанов Г.Р. и др. Тромболитическая терапия при ишемическом инсульте. Скорая медицинская помощь. 2008; 9 (4): 8–12. / Skvortsova B.I., Shamalov I.A., Ramazanov G.R. i dr. Tromboliticheskaia terapiia pri ishemičeskom insul'te. Sckoraia meditsinskaja pomoshch'. 2008; 9 (4): 8–12. [in Russian]

3. Шамалов Н.А., Кустова М.А., Толмачев А.П. Тромболитическая терапия при ишемическом инсульте: предикторы безопасности и эффективности. Эффективная фармакотерапия. 2015; 39: 4–10. / Shamalov N.A., Kustova M.A., Tolmachev A.P. Tromboliticheskaia terapiia pri ishemicheskom insulte: prediktory bezopasnosti i effektivnosti. Effektivnaia farmakoterapiia. 2015; 39: 4–10. [in Russian]
4. Березовская Г.А., Карпенко М.А., Петрищев Н.Н. Фибронектин – фактор риска или защиты после интракоронарного стентирования? Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2013; 12 (4): 12–9. / Berezovskaia G.A., Karpenko M.A., Petrishchev N.N. Fibronektin – faktor riska ili zashchity posle intrakoronarnogo stentirovaniia? Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulatsiia. 2013; 12 (4): 12–9. [in Russian]
5. Cho J, Degen JL, Collier BS et al. Fibrin but not adsorbed fibrinogen supports fibronectin assembly by spread platelets. Effects of the interaction of alphaIIb beta3 with the C terminus of the fibrinogen gamma-chain. Biol Chem 2005; 9: 280.
6. Olorundare OE, Peyruchaud O, Albert RM et al. Assembly of a fibronectin matrix by adherent platelets stimulated by lysophosphatidic acid and other agonists. Blood 2001; 5: 98.
7. Matsuka YV, Migliorni MM, Ingham KC. Cross-linking of fibronectin to C-terminal fragments of the fibrinogen alpha-chain by factor XIIIa. Protein Chem 2001; 7: 16.
8. Wang Y, Ni H. Fibronectin maintains the balance between hemostasis and thrombosis. Cell Mol Life Sci 2016; 73 (17): 3265–77.
9. Клинические рекомендации по проведению тромболитической терапии у пациентов с ишемическим инсультом. М., 2015. / Klinicheskie rekomendatsii po provedeniiu tromboliticheskoi terapii u patsientov s ishemicheskim insultom. М., 2015. [in Russian]

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Лянг Ольга Викторовна** – канд. биол. наук, доц. каф. госпитальной терапии с курсом клинической лабораторной диагностики ФГАОУ ВО РУДН, врач клинической лабораторной диагностики НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: o.lyang@fedlab.ru

**Кочетов Анатолий Глебович** – д-р мед. наук, зав. отд. НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова», зам. генерального дир. ФГБУ «НМИЦ кардиологии», ректор АНО ДПО «Институт лабораторной медицины». E-mail: kochetov.lab@yandex.ru

**Архипкин Александр Алексеевич** – канд. биол. наук, науч. сотр. НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: arhipkin@yahoo.com

**Новоженова Юлия Владимировна** – науч. сотр. НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: foxyul@mail.ru

**Шачнев Евгений Николаевич** – науч. сотр. АНО ДПО «Институт лабораторной медицины». E-mail: en.shachnev@yandex.ru

**Шамалов Николай Анатольевич** – д-р мед. наук, зам. дир. НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта, проф. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

**Стаховская Людмила Витальевна** – д-р мед. наук, проф. каф. фундаментальной и клин. неврологии и нейрохирургии, дир. НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

# Антиагреганты в профилактике ишемических нарушений мозгового кровообращения: место дипиридамола

А.С.Кадыков, Н.В.Шахпаронова✉

ФГБНУ «Научный центр неврологии». 125367, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 80

✉ nvschakhp@yandex.ru

Статья посвящена одной из наиболее распространенных болезней системы кровообращения – ишемическому инсульту. Изложены особенности антиагрегантной терапии, профилактики ишемических нарушений мозгового кровообращения. Освещены вопросы предотвращения осложнений антиагрегантной терапии.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, вторичная профилактика инсульта, антиагрегантная терапия.

**Для цитирования:** Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В. Антиагреганты в профилактике ишемических нарушений мозгового кровообращения: место дипиридамола. Consilium Medicum. 2018; 20 (2): 14–17. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.2.14-17

## Review

### Antiplatelet drugs in cerebral ischemia prevention: dipiridamol

A.S.Kadykov, N.V.Shahparonova✉

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

✉ nvschakhp@yandex.ru

#### Abstract

The article is concerned with one of the most common diseases of the circulatory system – ischemic stroke. Aspects of antiplatelet therapy use and cerebral ischemia prevention are reviewed. Issues of antiplatelet therapy complications prevention are discussed.

**Key words:** ischemic stroke, secondary stroke prevention, antiplatelet therapy.

**For citation:** Kadykov A.S., Shahparonova N.V. Antiplatelet drugs in cerebral ischemia prevention: dipiridamol. Consilium Medicum. 2018; 20 (2): 14–17. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.2.14-17

#### Нарушения мозгового кровообращения – важная медико-социальная проблема

Острые нарушения мозгового кровообращения (инсульты) являются ведущей причиной смерти и инвалидизации населения. Стоимость затрат на лечение и реабилитацию больных, перенесших инсульт, в странах Европы и США составляет 23% бюджета, выделенного на социальное обеспечение и здравоохранение. В 2004 г. Всемирной федерацией инсульта это заболевание объявлено глобальной эпидемией, угрожающей жизни и здоровью населения всего мира [1].

Совместная работа ученых Научного центра неврологии и сотрудничающих с ним центров, в которых проводился регистр мозгового инсульта, позволила получить следующие данные [2, 3]:

- частота всех случаев инсультов (первичного и повторного) в год составляет 2,0–3,5 на 1 тыс. жителей;
- в острой стадии заболевания (в первые 3 нед) погибают 27–32% больных, а к концу 1-го года число умерших составляет уже более 1/2;
- около 1/4 (25–32%) инсультов относится к повторным, многие из них можно было бы предотвратить применением методов вторичной профилактики;
- ишемический инсульт (ИИ) встречается в 4–5 раз чаще, чем геморрагический.

В официальной декларации, принятой во Всемирный день борьбы с инсультом в 2008 г., указано [4]:

- ежегодно инсульт становится причиной смерти 5,7 млн человек во всем мире;
- инсульт занимает 2-е место в структуре смертности после ишемической болезни сердца;
- инсульт является причиной тяжелой инвалидизации населения;
- предпосылками к нарастанию случаев инсульта являются увеличение доли пожилых людей, нездоровый характер питания, курение, гиподинамия, артериальная гипертензия.

Девизом должен стать принцип: «Инсульт – это патология, которую можно предотвратить и лечить».

#### Профилактика ишемических нарушений мозгового кровообращения. Факторы риска

С целью успешной профилактики развития ИИ и прогрессирования хронических ишемических сосудистых заболеваний головного мозга (дисциркуляторных энцефалопатий) выделены неблагоприятные факторы (факторы риска), способствующие их развитию.

Термин «факторы риска» обозначает особенности образа и условий жизни, а также организма человека, которые могут не быть непосредственной причиной заболевания, но увеличивают вероятность их возникновения. К факторам риска развития ИИ относятся [2, 3]:

- артериальная гипертензия;
- заболевания сердца;
- транзиторные ишемические атаки (ТИА);
- стеноз сонных артерий (в том числе бессимптомный);
- курение;
- сахарный диабет;
- дислипидемия;
- метаболический синдром;
- злоупотребление алкоголем;
- оральные контрацептивы;
- гипергомоцистеинемия;
- гемостатические факторы (гиперкоагуляция, гиперагрегация);
- хронический воспалительный процесс, повышение уровня С-реактивного белка;
- апноэ во сне;
- ранние формы сосудистой патологии мозга [5];
- факторы, связанные с неправильным образом жизни: избыточная масса тела, низкий уровень физической актив-

ности, неправильное питание (злоупотребление жирной и соленой пищей), эмоциональный стресс;

- возраст, пол, раса, наследственность.

Сочетание нескольких факторов риска у одного и того же человека многократно повышает вероятность инсульта.

Все факторы риска можно разделить на две большие группы:

- некорректируемые: возраст, пол, раса, наследственная предрасположенность;
- корректируемые: повышенное артериальное давление, малоподвижный образ жизни, курение, избыточная масса тела и др.

Гиперагрегация тромбоцитов – важное звено в развитии ишемических нарушений мозгового кровообращения.

Сосудистые заболевания головного мозга, даже на ранних этапах, сопровождаются нарушением реологических свойств крови. Агрегация тромбоцитов и эритроцитов – это их способность склеиваться друг с другом под влиянием различных причин, не включающих иммунологические взаимодействия (агглютинацию). Гиперагрегация тромбоцитов может наблюдаться и в норме при повреждениях сосудов (например, при ранениях), сопровождающихся кровотечением. При сосудистых заболеваниях гиперагрегация тромбоцитов ухудшает циркуляцию крови в мелких сосудах и одновременно способствует образованию тромбов на поврежденном участке внутренней оболочки крупной артерии, в результате чего может произойти ее полная закупорка.

### **Современная антиагрегантная терапия и ее «подводные камни»**

Благодаря изучению механизмов взаимодействия тромбоцитов с другими компонентами крови и эндотелием сосудистой стенки возникло и развивается новое направление в лечении и профилактике сосудистых заболеваний – антиагрегантная терапия. Антиагреганты – лекарственные средства, которые понижают свертываемость и улучшают реологические свойства [6].

Одним из наиболее эффективных и широко применяемых антиагрегационных препаратов является ацетилсалициловая кислота (АСК). Метаанализ 145 исследований, охвативших 100 тыс. пациентов, показал снижение частоты новых случаев ИИ у больных с ТИА и «малым» инсультом на 23% [3, 7]. Многочисленными исследованиями, в том числе ученых Научного центра неврологии [5, 8], установлено, что от больших доз АСК следует отказаться, так как они могут подавлять защитные свойства сосудистой стенки и раздражать слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Избежать в большинстве случаев вредных влияний АСК можно, если использовать малые дозы препарата (из расчета 1 мг на 1 кг массы тела больного) 1 раз в день [5, 8]. В клиническом исследовании European stroke prevention-2, проводившемся с 1989 по 1995 г., в котором принимали участие 59 медицинских центров и 6602 пациента, показано, что применение низких доз АСК снижает риск ИИ у больных, перенесших ТИА или ИИ, на 18,1% [3, 9].

Для уменьшения побочных явлений (обострение язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки, желудочно-кишечные кровотечения) рекомендуется использовать формы АСК с более мягким воздействием на ЖКТ.

Следует помнить, что у ряда больных, особенно с метаболическим синдромом, имеется определенная резистентность (нечувствительность) к приему АСК, у многих больных она со временем снижается [10]. Поэтому желательно перед началом и в ходе лечения (1 раз в полгода) проводить тестирование индивидуального антиагрегационного эффекта АСК. Тест-система разработана в Научном центре неврологии [5].

Кроме АСК в качестве антиагрегантов используют клопидогрел и тиклопидин. Если механизм антиагрегационного

действия АСК, являющегося ингибитором циклооксигеназы, состоит в подавлении синтеза простагландинов и тромбосана, то в основе антиагрегационного эффекта тиклопидина и клопидогрела лежит селективное ингибирование аденозиндифосфат (АДФ)-индуцированной агрегации тромбоцитов. При приеме тиклопидина, являющегося мощным антиагрегантом, часто (чаще, чем при приеме АСК) возникают побочные явления со стороны ЖКТ и другие осложнения. Клопидогрел по эффективности не уступает АСК, но некоторые побочные явления (желудочно-кишечные расстройства, кровотечения) при его приеме встречаются реже [3].

Следует отметить, что, по данным многих исследований (MATCH, CHARISMA и др.), комбинация клопидогрела и АСК не повышает их агрегационную активность, но повышает риск осложнений [2, 3, 10, 11].

Суммируя все данные, можно сформулировать показания к применению антиагрегантов:

- профилактика ИИ у больных с ТИА;
- профилактика повторных ИИ;
- первичная профилактика ИИ у больных со стенозом (в том числе асимптомным) крупных артерий [2, 11, 12], у больных с коронарной патологией и ишемией нижних конечностей [2, 11].

Однако наблюдаются и «подводные камни» приема АСК, тиклопидина и клопидогрела:

- угроза развития язвы желудка, двенадцатиперстной кишки и желудочно-кишечного кровотечения у больных с язвенной болезнью и кровотечениями в анамнезе;
- повышенный риск кровотечения у больных с геморрагическим диатезом;
- развитие аспириновой бронхиальной астмы;
- аспиринорезистентность, резистентность к клопидогрелу;
- нейтропения при приеме тиклопидина.

### Место дипиридамола в профилактике ишемических нарушений мозгового кровообращения

Больным, которым противопоказаны АСК, клопидогрел и тиклопидин, назначают дипиридамол. Этот препарат обладает следующими поливалентными положительными свойствами [1, 3]:

- снижает агрегацию тромбоцитов;
- уменьшает гиперагрегацию эритроцитов и увеличивает их деформируемость, позволяющую им свободно передвигаться в капиллярах, т.е. улучшает микроциркуляцию;
- обладает сосудорасширяющим, противовоспалительным и антиоксидантным действием [8, 13].

Побочные явления при приеме дипиридамола связаны с его сосудорасширяющим действием: он может вызвать головную боль, слабость, головокружение, гиперемии кожи лица, снижение артериального давления – все это при приеме высоких доз препарата (выше 225 мг/сут). Дипиридамол не показан при нестабильной стенокардии, сердечной декомпенсации, артериальной гипотонии, недавно перенесенном инфаркте миокарда (чрезмерное расширение относительно «здоровых» коронарных артерий может привести к синдрому обкрадывания тех зон сердца, которые кровоснабжаются склерозированными артериями, мало реагирующими на сосудорасширяющий эффект препарата).

Противопоказания к применению препаратов Курантил® №25 и Курантил® №75:

- геморрагические диатезы;
- заболевания со склонностью к кровотечениям (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки).

Средняя суточная доза дипиридамола – 150–225 мг в день, разделенная на 3 приема. Эффект дипиридамола ослабляет прием кофе и крепкого чая.

Исследование ESPS 1 показало более высокую профилактическую эффективность (профилактика повторных ИИ) комбинации АСК с дипиридамолом по сравнению с монотерапией каждым из этих препаратов [2, 11]. Более поздние исследования ESPS 2 (1996 г.) и ESPRIT (2006 г.), где использовался дипиридамол медленного высвобождения (400 мг) в комбинации с АСК, подтвердили высокую эффективность комбинированного лечения [2, 9, 11, 12].

### Пример из практики

Больная П., 69 лет, обратилась в научно-консультативное отделение Научного центра неврологии с жалобами на несистемное головокружение, неустойчивость при ходьбе, снижение памяти на текущие события, постоянный шум в ушах, периодически «мушки» перед глазами.

Из истории заболевания известно, что последние 6–7 лет при возникающих головных болях измеряла артериальное давление, которое было повышенным: 160–170/80–90 мм рт. ст. Гипотензивную терапию принимала нерегулярно. За этот период перенесла три ТИА в виде преходящей (в течение нескольких минут) слабости в левых конечностях. Последний год появились несистемное головокружение, шум в ушах, периодически «мушки» перед глазами, снижение памяти на текущие события. Пациентка постоянно принимает гипотензивную терапию (Валз 80 мг), антиагреганты (АСК 100 мг), статины (симвастатин 20 мг), бетагистин (48 мг/сут).

При осмотре: дыхание везикулярное, частота дыхательных движений – 16 в минуту. Тоны сердца приглушены. Частота сердечных сокращений – 64 уд/мин, пульс ритмичный. Живот мягкий, слегка болезненный при пальпации в эпигастральной области и левом подреберье. Нарушений функции тазовых органов нет.

В неврологическом статусе: сознание ясное. Со стороны черепных нервов – без отклонений от нормы. Парезов нет. Сухожильные рефлексы живые, симметричные. Патологических знаков нет. Чувствительность не нарушена. Легкая дисметрия при выполнении координаторных проб. В позе Ромберга неустойчива. Походка с элементами атаксии. Убедительных расстройств чувствительности не выявлено. МоСА-тест – 24 балла.

При магнитно-резонансной томографии головного мозга: многоочаговые изменения в белом веществе обоих полушарий, соответствующие микроангиопатии.

Дуплексное сканирование магистральных артерий головы: извитость сонных и позвоночных артерий, угловой изгиб правой внутренней сонной артерии на 2 см от устья с септальным стенозом около 50% (от предложенной операции пациентка отказалась).

Электрокардиограмма: умеренные изменения миокарда.

Со стороны клинических и биохимических анализов – без отклонений от нормы.

Учитывая наличие болезненности в левом подреберье после еды и по ночам, пациентке была рекомендована гастроэзофагоскопия, при которой обнаружена картина эрозивного гастрита и рефлюкс-эзофагита. Был отменен препарат АСК и назначен дипиридамол (Курантил® 75 мг) трижды в день.

У пациентки также исследовалась кровь на агрегацию тромбоцитов с лекарственными пробами перед назначением препарата Курантил®: под влиянием адреналина – 81%, АДФ – 78%; лекарственные пробы: АСК – 69%, Курантил® №75 – 35%.

Учитывая жалобы, анамнез, данные неврологического осмотра и дополнительных методов исследования, был поставлен диагноз: дисциркуляторная энцефалопатия 2-й степени, декомпенсация. Умеренные когнитивные нарушения, вестибуломозжечковый синдром. Фоновое заболевание: артериальная гипертония. Сопутствующие забо-

левания: хронический гастрит, стадия обострения, рефлюкс-эзофагит.

Пациентка прошла курс лечения по поводу обострения хронического гастрита, рефлюкс-эзофагита. В дальнейшем помимо антиагрегантной терапии (Курантил® №75 225 мг/сут) рекомендовано продолжить гипотензивную терапию (Валз 80 мг), статины (аторвастатин 20 мг под контролем общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой и высокой плотности, аспартат- и аланинаминотрансферазы 1 раз в 3 мес), нейротрофическую терапию (Глиатилин 800 мг/сут), вазоактивные препараты (винпоцетин по 30 мг/сут), занятия вестибулярной гимнастикой. Через 1 мес состояние пациентки значительно улучшилось: прошло головокружение, уменьшилась атаксия.

Таким образом, можно сформулировать общие принципы антиагрегантной терапии у больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга:

- показаниями к проведению антиагрегантной терапии с целью вторичной профилактики ИИ являются перенесенные ТИА и ИИ;
- показаниями к проведению первичной профилактики ИИ антиагрегантными средствами являются стенозы артерий, кровоснабжающих головной мозг (в том числе клинически бессимптомные), наличие выраженной сосудистой патологии (инфаркт миокарда в анамнезе, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз периферических артерий, хроническая ишемия мозга), наличие сахарного диабета и метаболического синдрома [3];
- прием антиагрегантов – постоянный, практически пожизненный;
- индивидуальный выбор антиагреганта с учетом его эффективности (желательно исследовать чувствительность по методике, предложенной в Научном центре неврологии) и переносимости.

#### Литература/References

1. Ранние клинические формы сосудистых заболеваний головного мозга. Руководство для врачей. Под ред. Л.С.Манвелова, А.С.Кадькова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. / Rannie klinicheskie formy sosudistykh zabolevanii golovnogo mozga. Rukovodstvo dlia vrachei. Pod red. L.S.Manvelova, A.S.Kadykova. M.: GEOTAR-Media, 2014. [in Russian]
2. Суслина З.А., Варакин Ю.Я. Эпидемиологические аспекты изучения инсульта. Вре- мя подводить итоги. Анналы клин. и экспер. неврологии. 2007; 1 (2): 22–8. / Susli- na Z.A., Varakin Iu.Ia. Epidemiologicheskie aspekty izuchenii insulta. Vremia podvodit' itogi. Annaly klin. i eksper. neurologii. 2007; 1 (2): 22–8. [in Russian]
3. Суслина З.А., Варакин Ю.Я. Клиническое руководство по ранней диагностике, лечению и профилактике сосудистых заболеваний головного мозга. М.: МЕДпресс-информ, 2015. / Suslina Z.A., Varakin Iu.Ia. Klinicheskoe rukovodstvo po rannei diagno- stike, lechenii i profilaktike sosudistykh zabolevanii golovnogo mozga. M.: MEDpress-in- form, 2015. [in Russian]
4. Yachinski V. World stroke day 2008: "Little strokes, big trouble". Stroke 2008; 39 (9): 2407–8.
5. Суслина З.А., Танашян М.М. Анти тромботическая терапия в ангионеврологии. М.: Медицина, 2004. / Suslina Z.A., Tanashian M.M. Antitromboticheskaia terapiia v angio- neurologii. M.: Meditsina, 2004. [in Russian]
6. Бадалян К.Р. Мультиmodalная фармакотерапия хронической ишемии мозга. Невро- логия. Новости неврологии. 2017; 12: 14–5. / Badalian K.R. Multimodal'naia farmakoterapi- ia khronicheskoi ishemii mozga. Nevron'ius. Novosti neurologii. 2017; 12: 14–5. [in Russian]
7. Barnett H, Eliasziw M, Meldrum H. Drugs and surgery in prevention of ischemic stroke. N Engl J Med 1995; 332 (4): 238–48.
8. Суслина З.А., Танашян М.М., Ионова В.Г. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, анти тромботическая терапия. М.: Медицинская книга, 2005. / Suslina Z.A., Tanashian M.M., Ionova V.G. Ishemicheskii insult: krov', sosudistaia stenka, antitrombo- ticheskaia terapiia. M.: Meditsinskaia kniga, 2005. [in Russian]
9. Diener HC, Cunha L, Forbes C et al. European stroke prevention 2. J Neurol Sci 1996; 143: 1–13.
10. Diener HC, Weber R. Clopidogrel added to aspirin adds no benefit but bleeding risk in pa- tients with recent lacunar stroke. Stroke 2013; 4 (3): 861–3.
11. Практическая кардионеврология. Под ред. З.А.Суслиной, А.В.Фонякина. М.: ИМА- Пресс, 2010. / Prakticheskaiia kardionevrologiia. Pod red. Z.A.Suslinoi, A.V.Foniakina. M.: IMA-Press, 2010. [in Russian]
12. Хасанова Д.Р., Житкова Ю.В. Применение препарата Агренокс у пациентов с хро- нической ишемией головного мозга на фоне окклюзирующего процесса. Невроло- гия (Прил. к журн. Consilium Medicum). 2009; 2: 14–7. / Khasanova D.R., Zhitkova Iu.V. Primenenie preparata Agrenoks u patsientov s khronicheskoi ishemiei golovnogo mozga na fone okkluziruiushchego protsesssa. Neurology (Suppl. Consilium Medicum). 2009; 2: 14–7. [in Russian]
13. Balakumar P et al. Classical and pleiotropic actions of dipyridamole: Not enough light to il- luminiate the dark tunnel? Pharmacol Res 2014; 87: 144–50.
14. Суслина З.А., Фонякин А.В., Гераскина Л.А., Шандалин В.А. Кардионеврология. Справочное руководство с обзором клинических исследований. Под ред. З.А.Суслиной, А.В.Фонякина. М.: ИМА-Пресс, 2011. / Suslina Z.A., Foniakin A.V., Geraskina L.A., Shandalin V.A. Kardionevrologiia. Spravochnoe rukovodstvo s obzom klinicheskikh issledovani. Pod red. Z.A.Suslinoi, A.V.Foniakina. M.: IMA-Press, 2011. [in Russian]
15. Танашян М.М., Домашенко М.А., Раскуражев А.А. Аспиринорезистентность: клини- ческие и молекулярно-генетические оценки. Анналы клин. и экспер. неврологии. 2016; 10 (1): 41–6. / Tanashian M.M., Domashenko M.A., Raskurazhev A.A. Aspirinorezi- stentnost': klinicheskie i molekuliarno-geneticheskie otsenki. Annaly klin. i eksper. neurolo- gii. 2016; 10 (1): 41–6. [in Russian]

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кадьков Альберт Серафимович – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. 3-го неврологического отд-ния ФГБНУ НЦН

Шахпаронова Наталья Владимировна – д-р мед. наук, рук. отд. организации и управления медицинской помощи ФГБНУ НЦН. E-mail: nvschakhp@yandex.ru

# Использование телемедицинских технологий при оказании помощи пациентам с острой церебральной недостаточностью в Свердловской области

А.М.Алашеев<sup>1,2</sup>, А.А.Белкин<sup>1,3,4</sup>, В.А.Шелякин<sup>5</sup>, А.И.Цветков<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Свердловская областная клиническая больница №1». 620102, Россия, Екатеринбург, ул. Волгоградская, д. 185;

<sup>2</sup>Министерство здравоохранения Свердловской области. 620014, Россия, Екатеринбург, ул. Вайнера, д. 34Б;

<sup>3</sup>ОО «Клиника Института мозга». 623702, Россия, Березовский, ул. Шилова, д. 28/6;

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

<sup>5</sup>Территориальный фонд обязательного медицинского страхования Свердловской области. 620144, Россия, Екатеринбург, ул. Московская, д. 54;

✉ alasheev@live.ru

Опыт здравоохранения Свердловской области показывает широкие возможности применения телемедицины для ведения больных с острой церебральной недостаточностью. Благодаря телемедицине появилась возможность сопровождения неопределенно большого числа бесконечно далеко удаленных больных, что позволяет обеспечить телеприсутствие консультанта для ведения сложного пациента; в нужный момент перевести его на следующий уровень оказания медицинской помощи; повысить доступность специализированной помощи населению в отдаленных районах; сократить число необоснованных переводов пациентов в другие лечебно-профилактические учреждения; уменьшить затраты на проведение выездных консультаций высокоспециализированных специалистов. Представлены регламент оказания телемедицинской помощи в Свердловской области, варианты применения современных информационно-коммуникационных технологий для организации медицинской помощи больным с острой церебральной недостаточностью (телеконсультирование, телетромболизис, телемаршрутизация, телесовещания и телеконференции) и источник их финансирования. Представлены будущие направления применения телемедицины, а также барьеры и сложности распространения телемедицинских технологий.

**Ключевые слова:** телемедицина, телеконсультация, телетромболизис, телемаршрутизация, организация здравоохранения.

**Для цитирования:** Алашеев А.М., Белкин А.А., Шелякин В.А., Цветков А.И. Использование телемедицинских технологий при оказании помощи пациентам с острой церебральной недостаточностью в Свердловской области. Consilium Medicum. 2018; 20 (2): 18–23. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.2.18-23

## Short survey

### Application of telemedicine for management patients with acute cerebral failure in Sverdlovsk region

А.М.Алашеев<sup>1,2</sup>, А.А.Белкин<sup>1,3,4</sup>, В.А.Шелякин<sup>5</sup>, А.И.Цветков<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sverdlovsk Regional Clinical Hospital №1. 620102, Russian Federation, Yekaterinburg, ul. Volgogradskaya, d. 185;

<sup>2</sup>Ministry of Health of Sverdlovsk region. 620014, Russian Federation, Yekaterinburg, ul. Vainera, d. 34B;

<sup>3</sup>Clinic of Institute of the Brain. 623702, Russian Federation, Berzovskiy, ul. Shilovskaia, d. 28/6;

<sup>4</sup>Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 620028, Russian Federation, Yekaterinburg, ul. Repina, d. 3

<sup>5</sup>Territorial Fund of Obligatory Medical Insurance of Sverdlovsk region. 620144, Russian Federation, Yekaterinburg, ul. Moskovskaya, d. 54;

✉ alasheev@live.ru

#### Abstract

Health care in Sverdlovsk region shows wide opportunities of telemedicine application for management patients with acute cerebral failure. Due to telemedicine it is possible to support indefinitely big number of infinitely far patients to provide expert telepresence for difficult cases, to transfer patients to the next level hospitals at the right time, to increase availability of the specialized health care to the population in the remote areas, to lower unreasonable transfers of patients, and to reduce costs of bedside consultations of highly specialized experts. The article presents regulations of telemedicine in Sverdlovsk region, options of telemedicine application for management patients with acute cerebral failure (teleconsulting, telethrombolysis, telerouting, telemeetings, and teleconferences), and source of their funding. Future directions of telemedicine application and barriers of telemedicine distribution are presented.

**Key words:** telemedicine, teleconsulting, telethrombolysis, telerouting, health care.

**For citation:** Alasheev A.M., Belkin A.A., Shelyakin VA., Tsvetkov A.I. Application of telemedicine for management patients with acute cerebral failure in Sverdlovsk region. Consilium Medicum. 2018; 20 (2): 18–23. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.2.18-23

Неуклонное повышение доступности информационно-коммуникационных технологий (ИКТ) стимулировало появление и развитие телемедицины. По определению Всемирной организации здравоохранения, телемедицина – это предоставление услуг здравоохранения в условиях, когда расстояние является критическим фактором, работниками здравоохранения, использующими ИКТ для обмена необходимой информацией в целях диагностики, лечения и профилактики заболеваний и травм, проведения исследований и оценок, а также для непрерывного образования медицинских работников в интересах улучшения здоровья населения. Замена аналоговых средств связи цифровыми устройствами в сочетании с быстрым удешевлением ИКТ

открыли новые возможности применения методов телемедицины, а также позволили организациям здравоохранения спланировать и внедрить новые и более эффективные способы оказания помощи [1]. Существует значительный международный интерес к потенциалу ИКТ – повысить удобство, качество, безопасность и экономическую эффективность здравоохранения [2].

Телемедицина признана одним из приоритетных направлений развития здравоохранения в Российской Федерации. Важным этапом развития телемедицины в России стал выход приказа Минздрава России от 30 ноября 2017 г. №965н «Об утверждении порядка организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских

технологий». Порядок определил правила применения телемедицинских технологий при организации и оказании медицинскими организациями государственной, муниципальной и частной систем здравоохранения медицинской помощи. Приказ формулирует общие принципы и правила проведения телемедицинских консультаций как между медицинскими организациями, так и между медицинской организацией и пациентом.

Наибольшая выгода от применения телемедицинских технологий ожидается для пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода [3], к которым относятся пациенты отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Использование телемедицины для пациентов в ОРИТ было связано с более низкой летальностью, однако эффективность ИКТ варьировалась в разных исследованиях [4]. Пациенты с острой церебральной недостаточностью (ОЦН) [5] составляют одну из самых сложных категорий пациентов ОРИТ. Для их успешного ведения необходимы этапность оказания медицинской помощи и своевременная маршрутизация в больницы 2 и 3-го уровня, где есть современные нейровизуализация, нейрохирургия, нейрореанимация и нейрореабилитация. Однако не всех пациентов в силу возможной необратимости повреждения головного мозга целесообразно перегоспитализировать в медицинские организации следующего уровня. В таком случае телемедицина становится решением дилеммы маршрутизации и доступности высококвалифицированных кадров. С помощью ИКТ медицинские организации получают доступ к знаниям и опыту редких высокоспециализированных специалистов, которыми являются нейрохирурги, нейрореаниматологи, нейрорентгенологи и нейрореабилитологи, вне зависимости от удаленности больного. Узкий специалист помогает консультируемой стороне определиться с тактикой ведения больного: решить вопрос перевода больного на следующий этап оказания медицинской помощи (телемаршрутизация – ТМ) или дать рекомендации по лечению на месте с последующим динамическим наблюдением для своевременного пересмотра тактики (телемониторинг). Таким образом, телемедицина, вписываясь в длинную цепь событий судьбы пациента, осуществляет интегрирующую роль, что позволяет контролировать все этапы оказания помощи больным с ОЦН.

С 2010 г. Министерство здравоохранения Свердловской области совместно с Территориальным фондом обязательного медицинского страхования Свердловской области (ТФОМС СО) внедряют современные ИКТ в практическое здравоохранение. Стимулами развития телемедицины в субъекте послужила реализация федерального проекта информатизации здравоохранения и проекта по снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Уже в самих проектах была заложена техническая возможность обеспечения телемедицинской связью медицинских учреждений разных уровней, оказывающих помощь при ОЦН. Роботизированное телеконсультирование, включающее высококачественную видеоконференцсвязь (ВКС) с возможностью дистанционного управления видеокamerой, расширяет возможности врача-консультанта, добавляя видеозображение больного и окружающего оборудования к аудиоинформации.

Значимость этой функции была оценена сразу. С первых же дней по каналу телесвязи врачи первичных сосудистых отделений (ПСО) передавали снимки с компьютерных томографов для консультирования в Региональный сосудистый центр (РСЦ) на базе ГБУЗ «Свердловская областная клиническая больница №1». После консультации снимков нейрохирургом и телефонного интервью принимали решения о выборе оптимальной тактики ведения пациента, проведения консервативной терапии или нейрохирургической операции, включавшей оперативное пособие на

месте, или перевод в нейрохирургическое отделение РСЦ. Очень скоро возникла высокая потребность в квалифицированном ведении возросшего числа пациентов нейрореанимационного профиля в реанимационных отделениях общего профиля и палатах интенсивной терапии неврологических отделений. Поскольку изначально специалисты-нейрохирурги и нейрореаниматологи имелись только в РСЦ, а подготовка новых требовала не менее 3 лет, новая технология была апробирована для решения данной задачи. Преимущество видеоконсультации пациента по сравнению с телефонным общением было научно доказано. В перспективном рандомизированном клиническом исследовании консультантам РСЦ был предложен выбор способа общения с консультируемым лечебно-профилактическим учреждением (ЛПУ): в любой момент возможно было переключение с телефонного диалога на ВКС. Исследование было досрочно остановлено на уровне 33 наблюдений в связи с очевидностью предпочтения специалистами видеоизображения из-за противоречивости аудиоинформации о больном [6]. Так была обоснована новая модель дистанционного мониторинга – нейрореанимационное роботизированное телеконсультирование (НРТ) [7].

### Система оказания помощи больным с ОЦН в Свердловской области

Согласно маршрутизации, пациент с ОЦН доставляется в медицинскую организацию 2-го уровня – межмуниципальный медицинский центр (ММЦ). После нейровизуализации в ММЦ пациентам в коматозном состоянии проводится НРТ, по результатам которого больной либо перегоспитализируется силами выездной специализированной реанимационной бригады (ВСРБ) в Свердловский областной неврологический центр ГБУЗ «СОКБ №1» (Екатеринбург), либо остается на месте с опцией телемедицинского мониторинга в динамике или очной выездной консультации специалистов ВСРБ с выполнением прикратовно комплекса нейрофизиологических исследований. После завершения неотложного этапа пациент с высоким уровнем зависимости (уровень 4–5 по шкале Рэнкина и 4–6 по шкале реабилитационной маршрутизации – ШРМ) проходит телеконсультацию специалистов центра реабилитационной маршрутизации на базе Клиники института мозга (г. Березовский, Свердловская область) для выбора и организации госпитализации в отделение медицинской реабилитации (ОМР).

### Регламент оказания телемедицинской помощи

В соответствии с регламентом [7], определенным приказами Министерства здравоохранения Свердловской области и ТФОМС СО от 7 августа 2010 г. №742-п «О телемедицинских мультидисциплинарных консультациях в ГБУЗ «СОКБ №1», телекоммуникационная система состоит из 3 компонентов: пост консультирующей стороны, телематические каналы передачи информации, терминал консультируемой стороны. Схематичное изображение телекоммуникационной системы представлено на рис. 1.

Пост консультирующей стороны реализован в виде стационарной системы ВКС с жидкокристаллическим дисплеем, видеокamеры с пультом дистанционного управления «Tandberg Edge 70» (Tandberg, Норвегия) и персонального компьютера с доступом к серверу изображений формата DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine), для непосредственного просмотра томограмм используется программное обеспечение «К-Расс» (IMAGE Information Systems Ltd, Великобритания). Пост оснащен цифровым телефоном «Avaya» (Avaya, США) как резервной линией для телекоммуникации.

Терминал консультируемой стороны устроен аналогично, но используется мобильное шасси, на котором установлена система ВКС. В кабинете компьютерной томогра-

фии (КТ) размещен персональный компьютер для передачи изображений на сервер DICOM. Для телематической связи используется канал со скоростью передачи данных около 5 Мбит/с. Передача видео- и аудиосигналов осуществляется независимо от передачи КТ-снимков.

Участники телемедицинской помощи разделены на консультирующие центры (Свердловский областной неврологический центр и Клиника Института мозга) и консультируемые медицинские организации, в число которых входят все ММЦ области, на базе которых созданы ПСО, ОМР, и крупные медицинские организации. Функциональное объединение 123 стандартно оснащенных точек доступа к телесвязи получило название Единой телемедицинской сети Свердловской области.

По регламенту, сеансу телесвязи предшествует предварительный запрос по электронной почте, в котором по стандартизированной форме консультант информируется о демографических данных пациента и диагнозе. По завершении телеконсультации письменное заключение врача-консультанта передается по электронной почте и приобщается к медицинской карте пациента как легитимный документ. По итогам месяца все случаи телеконсультирования фиксируются в регистре ЛПУ, предоставляемом в ТФОМС Свердловской области. На основании регистра осуществляется оплата каждого случая телеконсультации, причем как консультирующей, так и консультируемой стороне. Согласно Тарифному соглашению, на 1 января 2018 г. тариф для консультирующего ЛПУ составил 637 рублей, а для консультируемого ЛПУ – 329 рублей. В соответствии с действующими нормативами, страховыми компаниями ежемесячно проводится экспертиза качества телемедицинской помощи. Методической основой экспертизы данного вида помощи является специальный утвержденный на территории Свердловской области алгоритм [8].

#### Результаты применения телемедицинских технологий

Динамика количества телеконсультаций в Свердловской области за последние 5 лет представлена в табл. 1.

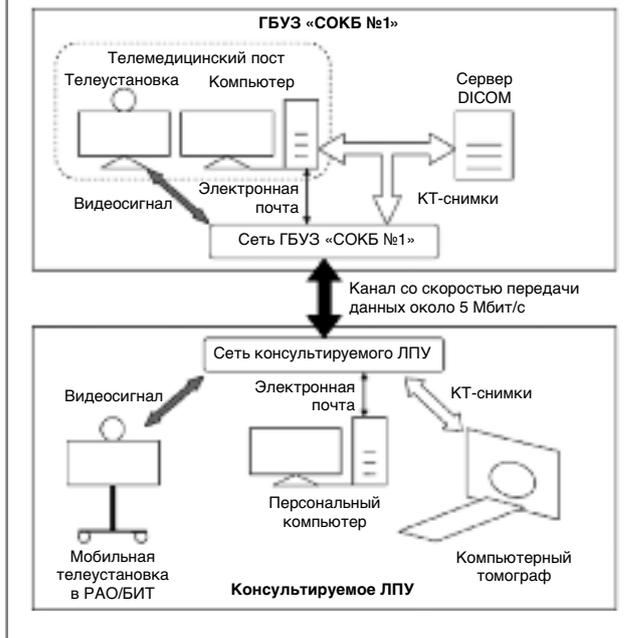
#### Нейрореанимационное роботизированное телеконсультирование

Первоначальный значительный рост обращений из реанимационных отделений (см. табл. 1) отражал реальную потребность в привлечении для ведения пациента и определения маршрутизации специалистами РСЦ. Намечившаяся в 2015–2017 гг. стабилизация отражает факт приобретения опыта ведения пациентов с ОЦН и возможности реже прибегать к помощи консультанта.

В ретроспективном исследовании мы не получили влияния НРТ на исход [9]. Однако последующее проспективное исследование и анализ реестров ТФОМС СО показали, что НРТ уступает очной консультации, но лучше, чем отсутствие какой-либо консультации.

С целью анализа эффективности телемедицинских консультаций для пациентов с ОЦН был проведен анализ реестра ТФОМС СО за 1-е полугодие 2016 г. случаев лечения в ОРИТ пациентов с геморрагическим инсультом. Всего в выборку включены 1017 случаев, из которых 701 пациент

Рис. 1. Телекоммуникационная система (на примере телеконсультаций с РСЦ).



получил телемедицинскую консультацию и 316 – нет. В 1-й группе летальность составила 34%, в то время как у пациентов, не получивших телеконсультацию, летальность составила 48%, что достоверно выше летальности 1-й группы,  $p < 0,001$  (рис. 2). Число пациентов, которым нужно провести телеконсультацию, чтобы получить дополнительно одного выжившего больного, составило 7, что указывает на высокую эффективность НРТ.

Таким образом, благодаря НРТ появляется возможность нейрореанимационного сопровождения неопределенно большого числа бесконечно далеко удаленных пациентов. Это позволяет обеспечить телеприсутствие консультанта для ведения сложного пациента, а в нужный момент перевод его на следующий уровень оказания помощи, повысить доступность специализированной помощи населению в отдаленных районах, сократить число необоснованных переводов пациентов в другие ЛПУ, уменьшить затраты на проведение выездных консультаций высокоспециализированных специалистов. Требуется дальнейшее накопление опыта и анализ эффективности, экономической выгоды НРТ, что дает приближение специализированной помощи и оптимизацию ресурсов без ущерба для пациента.

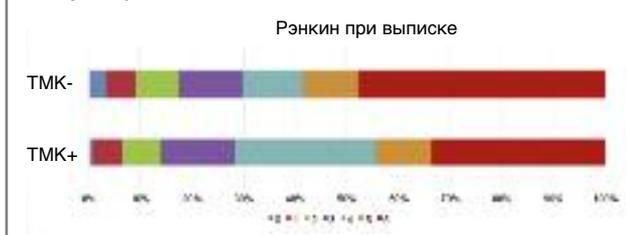
#### Телетромболизис

Телетромболизис – проведение тромболитической терапии (ТЛТ) под контролем удаленного консультанта через ВКС. Телетромболизис решает проблему доступности квалифицированного специалиста и (или) независимого эксперта на этапе принятия решения о целесообразности ТЛТ и последующего ведения пациента, особенно в редких и клинически сложных ситуациях. Удаленное участие консультанта позволяет преодолеть врачу, непосредственно

Таблица 1. Динамика количества телеконсультаций в Свердловской области

Тип телеконсультации	Год				
	2013	2014	2015	2016	2017
НРТ (% от общего числа пациентов с ОЦН в ОРИТ)	2199 (20)	3501 (37)	5280 (91)	4995 (88)	4627 (82)
ТМ в реабилитации (% от общего числа пациентов с mRS 4–5)	239 (5)	898 (26)	1282 (41)	2856 (77)	4319 (92)
Всего	2438	4399	6562	7851	8946

**Рис. 2. Сравнение исходов у пациентов с геморрагическим инсультом, прошедших и не прошедших телемедицинское консультирование.**



проводящему ТЛТ, сомнения, связанные с недостаточным опытом [10]. Благодаря наглядному обучению медицинского персонала телетромболизис ускоряет передачу знаний и стандартных процедур от ПСО с большим опытом ТЛТ к менее опытным отделениям вне зависимости от их удаленности друг от друга.

Наилучшая ситуация развития телемедицины инсульта складывается в Китае [11], где в 2014 г. создан Национальный телемедицинский центр, охвативший более 300 госпиталей по всей стране. В 2016 г. в Европе, по данным опроса European Stroke Organisation Telestroke Subcommittee в 17 странах (без учета России), насчитывалось 37 сетей телемедицины инсульта (неопубликованные данные). В 2012 г. в США, по данным опроса Health Resource Services Administration в 27 штатах, было 56 телемедицинских сетей, подтвердивших свое применение для оказания помощи больным с инсультом [12]. Россия существенно отстает в развитии телемедицинских технологий для пациентов с инсультом. Для анализа ситуации в 2016 г. нами были опрошены ключевые специалисты в области инсульта 85 субъектов РФ. Получены анкеты из 6 (7,1%) субъектов РФ: Архангельская область, Воронежская область, Приморский край, Ростовская область, Свердловская область, Ханты-Мансийский автономный округ. Таким образом, телемедициной инсульта охвачены 10,6% населения России на 8,5% ее территории.

Шкала инсульта Национального института здоровья (NIHSS) широко применяется для оценки пациентов в острейшем периоде инсульта, в том числе для принятия решения о ТЛТ. Воспроизводимость шкалы подтверждена исследованиями и рутинной практикой [13]. В Свердловской области также получена очень хорошая согласованность прикроватной и дистанционной оценки по суммарному баллу шкалы [14].

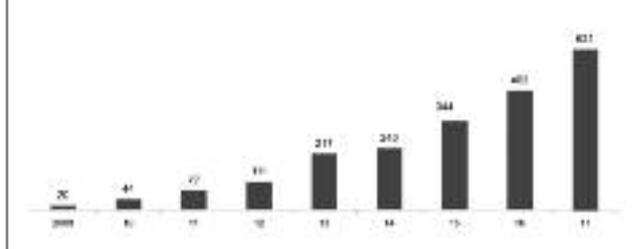
РСЦ Свердловской области практикует телетромболизис в течение 1 года в новых ПСО, чтобы контролировать внедрение протокола и передать опыт. Учреждение нового ПСО на территории, раньше обслуживаемой РСЦ, позволило нам сравнивать прикроватный тромболизис с телетромболизисом на тех же территориях, населении и инфраструктуре скорой помощи. Внедрение телетромболизиса в практику здравоохранения Свердловской области увеличило количество случаев тромболитической терапии у пациентов с инсультом (рис. 3). Аналогичного мнения придерживаются наши зарубежные коллеги [15].

Таким образом, телеприсутствие при выполнении тромболитической терапии позволяет ускорить распространение этой технологии по ПСО. Полученный опыт Свердловской области по ТЛТ стал основанием для включения данной технологии в соответствующие национальные клинические рекомендации [16].

Логическим продолжением развития технологии ТЛТ очевидно станет использование телемедицины для внедрения механической тромбэкстракции, особенно в связи с расширением в 2018 г. терапевтического окна до 24 ч для некоторых больных [15].

Существующая система ТМ пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения позволяет обеспе-

**Рис. 3. Динамика количества случаев тромболитической терапии у пациентов с инсультом в Свердловской области.**



чить отбор и доставку на проведение рентгенохирургического лечения практически всех нуждающихся в механической тромбэкстракции.

### Телемаршрутизация для дальнейшей реабилитации

ТМ – это телеконсультации с целью определения оптимальной точки преемственной специализированной помощи с учетом статуса пациента и текущего статуса коечного фонда. Необходимость ТМ через ВКС возникла вследствие неполной клинической картины при традиционной маршрутизации по телефону для отдельных категорий пациентов. Наиболее востребованной ТМ оказалась в распределении пациентов с ОЦН на II этап оказания помощи в ОМР [17]. Используемые для этой задачи шкала Ранкина (mRS), а затем ШРМ оказались воспроизводимы и достаточно чувствительны к статусу пациента при междисциплинарном взаимодействии.

Пациенты с высокой степенью зависимости (4–6 баллов по ШРМ) по завершении I этапа неотложной помощи в ПСО получают направление на госпитализацию в ОМР, после того как специалист центра реабилитационной маршрутизации на базе Клиники Института мозга в ходе телеконсультации убедится в готовности пациента для перевода на основании статуса его мобилизации и отсутствия противопоказаний. При положительном решении в адрес консультированного ЛПУ отправляется пакет направительных документов с указанием даты и ОМР, куда пациент без дополнительных согласований будет госпитализирован после выписки. Такой подход обеспечил к 2017 г. максимальную доступность II и III этапов реабилитационной помощи практически 100% пациентов, чей статус соответствовал уровню тяжести 4–6 баллов по ШРМ (см. табл. 1).

### Телесовещания и телеконференции

В Свердловской области на регулярной основе проводятся совещания и конференции в формате двусторонней ВКС по вопросам оказания помощи пациентам с ОЦН. В еженедельном режиме проводится совместное телесовещание главного внештатного специалиста-невролога и главного внештатного специалиста по медицинской реабилитации с ММЦ и ОМР, что позволяет оперативно анализировать ситуацию и контролировать поэтапную маршрутизацию пациентов с ОЦН.

С 2014 г. 1 раз в год главный внештатный специалист-невролог проводит телесовещание с неврологическими службами медицинских организаций области по итогам работы за год. Такие телесовещания показали свою эффективность и снизили затраты за счет необходимости оплаты командировочных расходов специалистам для участия в очных совещаниях, как это было ранее.

### Будущие направления применения телемедицины

#### Телереабилитация

Согласно действующему порядку, медицинская помощь с применением телемедицинских технологий может оказываться в любых условиях: вне медицинской организа-

Описание	Оценка качества
Безупречная, чистая связь. Никаких проблем	Отличное
Имели место незначительные проблемы, почти незаметные	Хорошее
Возникли некоторые проблемы	Приемлемое
Возникли проблемы, существенно влияющие на качество проведения телеконсультации	Плохое
Возникли серьезные неполадки, по причине которых телеконсультацию не удалось совершить	Очень плохое

ции, амбулаторно, в дневном стационаре, стационарно. Условия оказания помощи определяются фактическим местонахождением пациента. Это дает предпосылки развития телереабилитации пациентов после ОЦН в домашних условиях, что особо актуально для пациентов с низким индексом мобильности. Два телереабилитационных пункта планируются к открытию до конца текущего года в двух удаленных ЛПУ Свердловской области. Там будут отработаны технологии групповой эрготерапии, речевой терапии и лечебной физкультуры под руководством специалистов реабилитационного центра Клиники института мозга. После оценки эффективности телезанятий и экономического анализа в системе обязательного медицинского страхования возможно появление новых клинико-статистических групп с последующим распространением на весь контингент нуждающихся пациентов в количестве до 10 тыс. занятий в год.

### Теледиспансеризация

Транспортная удаленность и высокая загруженность узких специалистов нарушают необходимую периодичность наблюдения пациентов с редкими хроническими заболеваниями нервной системы (эпилепсия, рассеянный склероз, миастения и пр.), что снижает качество и своевременность специализированной помощи и медикаментозного обеспечения. Переход на теледиспансеризацию избавит пациентов от необходимости частых посещений ЛПУ без ущерба для качества врачебного наблюдения. Ожидается, что в сочетании с электронным регистровым учетом теледиспансеризация позволит оптимизировать работу ЛПУ для сокращения времени ожидания пациентов, нуждающихся в первичной диагностике.

### Барьеры и сложности в распространении телемедицинских технологий

#### Качество видеосвязи

По нашему опыту практически 4 из 5 НРТ проходят с помехами [18]. Качество ВКС, оцениваемое по оригинальной 5-балльной шкале (табл. 2), достоверно влияет на продолжительность НРТ. Чем хуже качество связи, тем больше времени уходит на телеконсультацию. Увеличение продолжительности НРТ связано с повышением стоимости ее проведения, уменьшает доступность НРТ для других пациентов и может увеличить риски для них. Так как во время проведения НРТ задействованы сразу 2 специалиста и их внимание сосредоточено на 1 пациенте, то, чем дольше длится НРТ, тем выше риск, что другим пациентам будет уделено меньше времени в течение рабочего дня.

#### Низкая мотивированность в предоставлении телеконсультации со стороны консультируемых ЛПУ

Уклонение от организации телеконсультирования пациентов, имеющих для этого показание, ограничивает возможность пациента на получение качественной медицинской помощи. В числе основных причин можно назвать плохую техническую организацию процесса, низкий уровень мотивированности лечащего врача и крайне редко – нежелание пациента, проявляющееся в отказе подписать информированное согласие на телеконсультирование. От-

части преодолению этих барьеров способствует применение ресурса страховой экспертизы. Он состоит в том, что отсутствие подтвержденного факта телеконсультации в виде соответствующего кода услуги в реестре оплаты является сигналом для тематической экспертизы и при ее положительном результате признается дефектом оказания помощи с вынесением штрафных санкций.

### Выводы

В Свердловской области создана Единая телемедицинская сеть, позволяющая решать широкий круг задач практического здравоохранения.

1. «Телеприсутствие» специалистов экспертного уровня квалификации обеспечивает максимальную доступность высокотехнологичной помощи, что повышает вероятность выживания у самой тяжелой категории пациентов, в первую очередь с ОЦН. В модификации «теле-тромболизис» телеконсультирование позволило ускорить процесс внедрения и распространения новых технологий, таких как реперфузионная терапия при ишемическом инсульте.
2. ТМ продемонстрировала неопределенно большие возможности в целевом использовании дорогостоящего реабилитационного и реанимационного коечного фонда.
3. Основными барьерами распространения телемедицинских технологий являются неадекватное качество связи и низкая мотивированность лечащих врачей. В первом случае требуется системное техническое совершенствование, а во втором – контроль со стороны страховых компаний.
4. В будущем ожидаются развитие персонализированной телемедицины с консультированием пациентов вне медицинских организаций по типу теледиспансеризации и распространение лечебных реабилитационных технологий.

### Литература/References

1. Currell R, Urquhart C, Wainwright P, Lewis R. Telemedicine versus face to face patient care: effects on professional practice and health care outcomes. Cochrane Database Syst Rev 2000; Issue 2. CD002098. DOI: 101002/14651858CD002098
2. Телемедицина. Возможности и развитие в государствах членах ВОЗ. Доклад о результатах второго глобального обследования в области электронного здравоохранения. ВОЗ, 2010; с. 93. / Telemedicine. Vozmozhnosti i razvitie v gosudarstvakh chlenakh VOZ. Doklad o rezul'tatakh vtorogo global'nogo obsledovaniia v oblasti elektronnoho zdravookhraneniia. VOZ, 2010; s. 93. [in Russian]
3. McLean S, Sheikh A, Cresswell K et al. The impact of telehealthcare on the quality and safety of care: a systematic overview. PLoS One 2013; 8 (8): e71238.
4. Wilcox ME, Adhikari NK. The effect of telemedicine in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. Crit Care 2012; 16 (4): R127.
5. Белкин А.А., Зислин Б.Д., Аврамченко А.А. и др. Синдром острой церебральной недостаточности как концепция нейрореаниматологии. Анестезиология и реаниматология. 2008; 2: 4–8. / Belkin A.A., Zislin B.D., Avramchenko A.A. i dr. Sindrom ostroi tsebrebral'noi nedostatocnosti kak kontsepsiia neiroreanimatologii. Anesteziolgia i reanimatologia. 2008; 2: 4–8. [in Russian]
6. Алашеев А.М., Белкин А.А., Гаджиева Н.Ш. и др. Рандомизированное контролируемое исследование влияния нейрореанимационной роботизированной телеконсультации на летальность больных с внутримозговыми кровоизлияниями. Уральский мед. журн. 2017; 1 (145): 16–20. / Alasheev A.M., Belkin A.A., Gadzhieva N.Sh. i dr. Ranzomizirovannoe kontroliruemoie issledovanie vliianiia neiroreanimatsionnoi robotizirovannoi telekonsul'tatsii na letal'nost' bol'nykh s vnutrimozgovymi krovoizliianiiami. Ural'skii med. zhurn. 2017; 1 (145): 16–20. [in Russian]

7. Бадаев Ф.И., Алашеев А.М., Белкин А.А. и др. Организация нейрореанимационного роботизированного телеконсультирования (НРТ) в дистанционном мониторинге больных с острой церебральной недостаточностью в Свердловской области. Врач и информ. технологии. 2014; 1: 65–74. / Badaev F.I., Alashev A.M., Belkin A.A. i dr. Organizatsiia neiroreanimatsionnogo robotizirovannogo telekonsul'tirovaniia (NRT) v distantsionnom monitoringe bol'nykh s ostroi tserebral'noi nedostatochnost'iu v Sverdlovskoi oblasti. Vrach i inform. tekhnologii. 2014; 1: 65–74. [in Russian]
8. Методические рекомендации по порядку проведения мультидисциплинарной экспертизы качества медицинской помощи пациентам с ОНМК на территории Свердловской области. Территориальный фонд обязательного медицинского страхования Свердловской области. [http://www.tfoms.e-burg.ru/upload/iblock/e9f/metod\\_ONMK\\_30062017.pdf](http://www.tfoms.e-burg.ru/upload/iblock/e9f/metod_ONMK_30062017.pdf) / Metodicheskie rekomendatsii po poriadku provedeniia mul'tidistsiplinarnoi ekspertizy kachestva meditsinskoi pomoshchi patsientam s ONMK na territorii Sverdlovskoi oblasti. Territorial'nyi fond obiazatel'nogo meditsinskogo strakhovaniia Sverdlovskoi oblasti. [http://www.tfoms.e-burg.ru/upload/iblock/e9f/metod\\_ONMK\\_30062017.pdf](http://www.tfoms.e-burg.ru/upload/iblock/e9f/metod_ONMK_30062017.pdf) [in Russian]
9. Бадаев Ф.И., Алашеев А.М., Белкин А.А., Чадова Е.А. Исследование по типу случай-контроль влияния телемедицинской консультации на исход у больных с внутримозговым кровоизлиянием. Вестн. уральской мед. академической науки. 2015; 4 (55): 4–6. / Badaev F.I., Alashev A.M., Belkin A.A., Chadova E.A. Issledovanie po tipu sluchai-kontrol' vliianiia telemeditsinskoi konsul'tatsii na iskhod u bol'nykh s vnutrimozgovym krovoizlianiem. Vestn. ural'skoi med. akademicheskoi nauki. 2015; 4 (55): 4–6. [in Russian]
10. Белкин В.А., Алашеев А.М. Клинический случай успешного применения телетромболлизиса при ишемическом инсульте. Фарматека. 2017; 9 (342): 105–7. / Belkin V.A., Alashev A.M. Klinicheskii sluchai uspeshnogo primeneniia teletrombolizisa pri ishemicheskom insul'te. Farmateka. 2017; 9 (342): 105–7. [in Russian]
11. Zhao G, Huang H, Yang F. The progress of telestroke in China. Stroke Vasc Neurol 2017; 2 (3): 168–71.
12. Silva GS, Farrell S, Shandra E et al. The status of telestroke in the United States: a survey of currently active stroke telemedicine programs. Stroke 2012; 43 (8): 2078–85.
13. Lyden P. Using the National Institutes of Health Stroke Scale: A Cautionary Tale. Stroke 2017; 48 (2): 513–9.
14. Alashev AM, Andreev AY, Gonysheva YV et al. A Comparison of Remote and Bedside Assessment of the National Institute of Health Stroke Scale in Acute Stroke Patients. Eur Neurol 2017; 77 (5–6): 267–71.
15. Jauch EC, Saver JL, Adams HP et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke. Stroke 2018; 44 (3): 870–947.
16. Алашеев А.М., Белкин А.А., Вознюк И.А. и др. Клинические рекомендации по проведению тромболитической терапии при ишемическом инсульте. Всероссийское общество неврологов, 2015. <http://stop-insult.ru/articles/books/34#/> / Alashev A.M., Belkin A.A., Voznyuk I.A. i dr. Klinicheskie rekomendatsii po provedeniiu tromboliticheskoi terapii pri ishemicheskom insul'te. Vserossiiskoe obshchestvo nevrologov, 2015. <http://stop-insult.ru/articles/books/34#/> [in Russian]
17. Белкин А.А., Шелякин В.А., Трофимов И.М. и др. Вариант реализации пилотного проекта по организации медицинской реабилитации в Свердловской области. Вестн. восстанов. медицины. 2016; 6 (76): 64–72. / Belkin A.A., Shelyakin V.A., Trofimov I.M. i dr. Variant realizatsii pilotnogo proekta po organizatsii meditsinskoi reabilitatsii v Sverdlovskoi oblasti. Vestn. vosstanov. meditsiny. 2016; 6 (76): 64–72. [in Russian]
18. Бадаев Ф.И., Алашеев А.М., Белкин А.А. и др. Помехи видеоконференцсвязи во время нейрореанимационных роботизированных телеконсультаций. Интенсивная терапия и анестезия. 2014; 1: 36–9. / Badaev F.I., Alashev A.M., Belkin A.A. i dr. Pomekhi videokonferentssviazi vo vremia neiroreanimatsionnykh robotizirovannykh telekonsul'tatsii. Intensivnaia terapiia i anesteziia. 2014; 1: 36–9. [in Russian]

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Алашеев Андрей Марисович** – канд. мед. наук, зав. неврологическим отд-нием для больных с нарушениями мозгового кровообращения ГБУЗ СОКБ №1, гл. внештатный специалист-невролог Минздрава Свердловской области. E-mail: [alashev@live.ru](mailto:alashev@live.ru)

**Белкин Андрей Августович** – д-р мед. наук, проф., дир. ООО «Клиника Института мозга», дир. Института медицинской реабилитации ФГБОУ ВО УГМУ, гл. внештатный специалист по мед. реабилитации Минздрава России в Уральском федеральном округе. E-mail: [belkin@neuro-ural.ru](mailto:belkin@neuro-ural.ru)

**Шелякин Валерий Александрович** – дир. ФОМС Свердловской обл. E-mail: [public@tfoms.e-burg.ru](mailto:public@tfoms.e-burg.ru)

**Цветков Андрей Игоревич** – канд. мед. наук, министр Минздрава Свердловской области. E-mail: [minzdrav@egov66.ru](mailto:minzdrav@egov66.ru)

# Старение как процесс нейродегенерации. Стратегии безопасной терапии деменции у пожилых пациентов

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

В последнее время детально изучается связь нейродегенерации с нарушениями пролиферации клеток при нейрогенезе, который определяет эффективность формирования памяти. Физиологические возрастные изменения когнитивных функций происходят в возрасте от 40 до 65 лет. «Возрастной» мозг становится повышено уязвимым к ишемическим процессам, поэтому наличие коморбидных заболеваний требует особого выбора алгоритма диагностики и лечения. У пациентов пожилого возраста во избежание неблагоприятных исходов рекомендуется использовать оптимальные дозы лекарственных средств и их комбинаций, максимально адаптированных к организму, полимодальных по механизму действия, воздействующих на процессы нейродегенерации.

**Ключевые слова:** нейродегенерация, воспаление, пожилой пациент, когнитивные нарушения, деменция.

**Для цитирования:** Путилина М.В. Старение как процесс нейродегенерации. Стратегии безопасной терапии деменции у пожилых пациентов. Consilium Medicum. 2018; 20 (2): 24–29. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.2.24-29

## Review

### Aging as a degenerative process. Safe strategies for dementia treatment in elderly patients

М.В.Путилина✉

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 relation of neurodegeneration and cell proliferation disruption in neurogenesis that determines the effectiveness of memory formation is thoroughly studied nowadays. Physiological age-related changes in cognitive function occur in patients aged 40 to 65 years. An aging brain becomes vulnerable to ischemic processes so the presence of comorbid diseases requires caution in diagnostics and treatment strategies choice. In elderly patients it is recommended to use optimal dosage of medicine and combination therapy adapted to metabolic processes, with polymodal mode of action and targeting neurodegeneration processes to prevent adverse outcomes.

**Key words:** neurodegeneration, inflammation, elderly patient, cognitive impairment, dementia.

**For citation:** Putilina M.V. Aging as a degenerative process. Safe strategies for dementia treatment in elderly patients. Consilium Medicum. 2018; 20 (2): 24–29. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.2.24-29

В последнее время кардинальным образом изменились взгляды на старение человека [1]. Это связано в первую очередь с накоплением большого материала о механизмах нейровоспаления как неотъемлемого компонента патогенеза нейродегенерации, проявляющейся аксональной и синаптической дисфункцией, изменениями межклеточных взаимодействий, деградацией макромолекул, нарушениями метаболизма и развитием апоптоза [2]. Увеличение секреции воспалительных цитокинов и дисбаланс в экспрессии соответствующих рецепторов и ассоциированных с ними протеинов – основной компонент феномена старения, которое в литературе рассматривают как результат неэффективной реализации противовоспалительного ответа с сопутствующим развитием геронтологических заболеваний [3].

Хроническое воспаление, спровоцированное провоспалительными цитокинами и окислительным стрессом, может соответствовать как физиологическому, так и патологическому старению. Появились корреляционные данные о роли системного воспаления в развитии заболеваний, в патогенезе которых долгое время не учитывали или не признавали воспалительный или иммунный механизм (депрессия, аутизм, шизофрения) [3, 4]. Отдельным вопросом следует рассматривать связь нейродегенерации с нару-

шениями пролиферации клеток при нейрогенезе, который определяет эффективность формирования памяти [5, 6]. Физиологические возрастные изменения когнитивных функций происходят в возрасте от 40 до 65 лет [7]. Люди пожилого возраста хуже усваивают новую информацию по сравнению с другими возрастными категориями. В то же время физиологическая забывчивость никогда не распространяется на текущие или отдаленные события жизни, а также общие знания, полученные в молодом или среднем возрасте. В зарубежных источниках часто встречается понятие «метаболично-когнитивный синдром», связывающее развитие метаболического синдрома с когнитивной дисфункцией [8]. Первоначально оно использовалось для обозначения нарушений при болезни Альцгеймера (БА), при которой нейровоспаление и нейродегенерация патогенетически связаны с развитием инсулинорезистентности в ткани мозга. Позднее было обнаружено нарушение толерантности к глюкозе у 1/2 пациентов с болезнью Паркинсона [8], что позволило распространить этот термин на другие виды нейродегенерации. В отечественной и зарубежной литературе опубликованы многочисленные статьи о диагностике и специфической терапии пожилых пациентов с когнитивными нарушениями, вплоть до деменции разного генеза [10, 11].

## Проблемы лекарственной терапии у пациентов пожилого возраста

Проблема лекарственной терапии пожилых пациентов актуальна для всех стран мира, в связи с тем что лица пожилого и старческого возраста доминируют в общей популяции населения Земли. Число людей в возрасте старше 60 лет в России составляет примерно 20% от общей численности [12]. 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. 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 [13]. «Возрастной» мозг становится повышено уязвимым к ишемическим процессам, поэтому наличие коморбидных заболеваний требует особого выбора алгоритма диагностики и лечения. При этом обязательным и необходимым условием является оценка степени функциональных нарушений всех выявленных клинических форм. Появление нового, даже маловыраженного симптома требует дополнительного обследования пациента с целью определения его причины.

Современная терапевтическая стратегия нейродегенеративных нарушений основана главным образом на коррекции клинических симптомов [14]. Однако у пожилых больных иногда ее эффективность сводится к минимуму, так как она не всегда проводится с учетом сложной иерархии сочетания сложного патогенеза (нейровоспаления), этиологических факторов и неоднородной клинической картины. Пациенты пожилого и старческого возраста часто принимают большое количество лекарственных препаратов (в среднем 8 препаратов при эпилепсии и 8,6 – при болезни Паркинсона), значительная часть из которых нередко назначается без должных на то оснований (до 40% назначаемых лекарственных средств) [15]. То или иное лекарственное лечение получают 85% амбулаторных и более 95% стационарных больных пожилого и старческого возраста, при этом примерно в 25% проводимое лечение неэффективно. В США пожилые, составляя 13% населения, являются потребителями 30% всех выписываемых врачами препаратов, в Великобритании 18% населения составляют лица пожилого возраста, потребляющие до 45% всех препаратов.

Очень часто при назначении того или другого лекарства забывается главное: использование одновременно более 2 препаратов повышает риск побочных эффектов, приводя к развитию нежелательных реакций, ухудшающих состояние пациента. К сожалению, врачи не всегда обращают на это внимание, расценивая их как прогрессирование другой болезни, что влечет за собой назначение еще большего количества лекарственных препаратов. Побочные эффекты лекарственной терапии отмечаются у 30% госпитализированных по разным причинам больных; от 3 до 28% случаев всех госпитализаций связано с побочными эффектами терапии. Общая стоимость затрат в США, связанных с побочными эффектами лекарственной терапии, превышает уровень затрат в этой стране, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями или сахарным диабетом [16]. У пожилых пациентов необходимо иметь особую настороженность при использовании лекарственных средств: возрастные физиологические изменения приводят к замедлению выведения препаратов, увеличению периода их полураспада, появлению неадекватных реакций и связанному с этим токсическому эффекту терапии.

В то же время не следует забывать, что запоздалая фармакотерапия выраженными форм энцефалопатий и деменций не способна замедлить необратимые изменения ткани мозга. Результаты проведенных за последние годы фарма-

коэпидемиологических исследований позволяют говорить о том, что недооценка или запоздалое решение этой проблемы чреваты развитием самых серьезных последствий – ростом числа случаев развития тяжелых осложнений, не только требующих экстренных госпитализаций, но и являющихся причиной летальных исходов [15].

## Когнитивные расстройства, ассоциированные с приемом лекарственных препаратов

Пожилему пациенту на амбулаторном приеме ставят самый распространенный диагноз – «цереброваскулярное заболевание», а дальше осмотр проводится по стандартному клише. Врачом, особенно терапевтом, игнорируются симптомы нейродегенерации или их связывают с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (артериальная гипертензия, сахарный диабет). Дифференциальную диагностику и дальнейшую терапию затрудняют отсутствие продуктивного контакта с пациентом и его родственниками. Поэтому необходимо помнить следующее:

1. Когнитивные расстройства могут быть вызваны или усугублены приемом нейролептиков, бензодиазепинов, антидепрессантов, барбитуратов, опиатов, противопаркинсонических, противоэпилептических средств и противоопухолевых препаратов, диуретиков, кортикостероидов, гликозидов.
2. При ишемической болезни сердца, сахарном диабете, глаукоме, склонности к запорам состояние пожилых пациентов может ухудшаться при назначении лекарственных препаратов, обладающих холинолитической активностью.

Следовательно, как при назначении подобных средств, так и при обследовании пациента с нарушениями памяти разной степени выраженности необходимо учитывать принимаемые им препараты. Пациенты часто не замечают побочных реакций или они трактуются как проявления возрастных проблем. Остановимся подробнее на препаратах, использование которых основано на современных подходах к проблемам связи нейродегенерации и нейровоспаления [17].

Препараты, обладающие холинолитическими свойствами, потенциально способны ухудшать функции памяти. Холинолитики применяются в неврологической (при паркинсонизме, головокружении, мигрени), гастроэнтерологической (при язвенной болезни, диарее), офтальмологической и урологической практике [18]. Они могут содержаться в кремах, комбинированных препаратах от острых респираторных вирусных инфекций. Помимо собственно холинолитиков, ряд препаратов обладают холинолитическими свойствами, хотя они используются по другим показаниям. Например, атропиноподобным действием обладают преднизолон, дигоксин, нифедипин, ранитидин. Побочные эффекты этой группы могут проявляться спутанностью, дезориентировкой, возбуждением, галлюцинациями и делирием, сухостью кожи и слизистых, нарушениями зрения, падениями без видимой причины, тахикардией и другими нарушениями ритма сердца, задержкой мочеиспускания [19]. Подтверждением того, что именно данный лекарственный препарат послужил причиной развития когнитивных расстройств, является уменьшение их выраженности после отмены этого препарата. Особенностью «холинолитической» деменции является схожесть клинической картины с БА.

Антиконвульсанты в последние годы стали активно назначать пациентам с хронической болью, сахарным диабетом, мигренью [20]. Анализ последних публикаций свидетельствует об отсутствии неблагоприятного влияния на когнитивную сферу современных препаратов этого ряда [21]. Однако у пожилых пациентов возможно развитие нарушений вплоть до деменции на фоне приема топирамата, карбамазепина и ламотриджина, вальпроатов [22].

Топамирамат неблагоприятно влияет на речевые функции, счет, кратковременную память [23]. Препараты вальпроевой кислоты могут вызывать возникновение деменции и развитие церебральной атрофии (псевдоатрофии).

Препараты лития применяются в геронтологической практике для терапии депрессивных состояний, маниакальных и аффективных нарушений [24]. У пожилых пациентов могут развиваться мышечная слабость и быстрая утомляемость, мышечные подергивания, медлительность, вялость, сонливость, головокружение, грубый тремор, атаксия, гипертонус мышц, повышенные глубокие сухожильные рефлексы, мутизм, спутанность сознания, ступор, эпилептиформные припадки, нарушения артикуляции, ухудшение концентрации внимания, головные боли, зрительные галлюцинации, ранние экстрапирамидные расстройства, доброкачественная внутричерепная гипертензия. Эти симптомы часто трактуются как проявление деменции или других когнитивных нарушений, могут напоминать проявления болезни Крейтцфельда–Якоба. У пациентов, длительно принимавших литий в профилактических целях, описан так называемый феномен «автоматического существования»: пациенты могут жаловаться на притупление эмоций, чувство обезличивания, ощущение «серости» эмоциональных ощущений или потерю творческих способностей, порой – ухудшение памяти и затруднение восприятия. Провести количественную оценку этих жалоб очень трудно, поскольку некоторые из них могут отражать исчезновение симптомов гипомании или симптомы легкой депрессии, а также быть связаны с физиологическим старением (хотя литий также может снижать качество выполнения некоторых когнитивных тестов) [25].

При длительной терапии нейролептиками, антидепрессантами может также развиваться деменция [26] с нейровизуализированным развитием церебральной атрофии. Ошибочная диагностика деменции при использовании нейролептиков выше в тех случаях, когда они назначаются длительный период, а экстрапирамидные побочные явления отсутствуют. Изменения в когнитивной сфере могут сохраняться еще 2–3 мес после отмены нейролептика или антидепрессанта [27]. Использование нейролептиков для купирования психических расстройств у пациентов с деменцией первично-дегенеративного генеза может приводить к резкому ухудшению когнитивного потенциала или быстрому нарастанию его нарушений, особенно при деменции с тельцами Леви. В лечении депрессии у пожилых лиц с нарушениями памяти следует избегать препаратов с холинолитическими свойствами, например трициклических антидепрессантов. Более целесообразны селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

Препараты бензодиазепинового ряда (диазепам, феназепам, нитразепам) широко применяются в геронтологической практике [28]. Их возможные побочные эффекты – развитие «лобного» синдрома, сонливости и спутанности [27].

Ранее описывались новые взгляды на связь воспаления и нейродегенерации [3], поэтому более подробно остановимся на лекарственных средствах и немедикаментозных методиках для купирования воспаления разного генеза (кортикостероиды, антибиотики, лучевая терапия).

Механизм неблагоприятного действия кортикостероидов на высшие психические функции обусловлен их влиянием на структуры гиппокампа [29]. Чаще развиваются психозы. У пациентов с демиелинизирующими заболеваниями могут появиться нарушения памяти после пульс-терапии метилпреднизолоном. Когнитивные нарушения и лейкоэнцефалопатия могут возникать у больных, получающих метотрексат, цисплатин, цитозин арабинозид и другие противоопухолевые препараты. Деменция у этой категории больных, как правило, носит субкортикальный характер, а в неврологическом статусе часто выявляются

нарушения ходьбы и тазовые расстройства, иногда возникают эпилептические припадки. Нарушение когнитивного статуса прогрессирующее, хотя не исключаются случаи спонтанного улучшения состояния пациентов [16].

Поздние осложнения лучевой терапии в виде деменции имеют переменный срок развития от 1 года до 20 лет и выявляются у 20–80% больных [30]. Среди отсроченных форм чаще встречается не локальный некроз, а диффузные энцефалопатии.

Таким образом, во избежание неблагоприятных исходов рекомендуется использовать оптимальные дозы лекарственных средств и их комбинаций, максимально адаптированных к организму пожилых больных, полимодальных по механизму действия, воздействующих на процессы нейродегенерации.

### Стратегия безопасной терапии деменции у пожилых пациентов

В настоящее время главными требованиями к лекарственной терапии деменции считаются:

- воздействие на все патогенетические механизмы;
- современность, наличие доказательной базы;
- безопасность при длительном применении;
- влияние на качество жизни – приверженность пациентов терапии;
- отсутствие негативного лекарственного взаимодействия.

В литературе описан термин «базисная терапия деменции» [31, 32], который включает в себя основные группы препаратов, рекомендованных пациентам.

Для ингибиторов ацетилхолинэстеразы (ИАХЭ) накоплена наибольшая доказательная база. Они эффективны при нарушениях памяти, других когнитивных функций, в коррекции нейропсихиатрических симптомов, таких как нарушения сна, галлюцинации и бред. Однако ограничивают широкое применение данных лекарственных средств побочные диспепсические явления, связанные с чрезмерной холинергической активностью. При наличии депрессии данные препараты могут усугублять клинические проявления, вплоть до появления апатии [33, 34]. Описанные осложнения более всего выражены у ривастигмина [35], что существенно сужает возможности его широкого применения при всех формах деменций. В последнее время проведены исследования, показывающие, что улучшение состояния пациентов с деменцией и БА от приема ИАХЭ возможно при назначении высоких доз препаратов на длительное время [36]. Однако переносимость больших доз ИАХЭ длительное время в популяции пожилых пациентов очень низкая в процентном отношении [37]. Для снижения частоты побочных эффектов и поддержания на одном уровне активного вещества рекомендуется ИАХЭ в форме трансдермальных пластырей [38]. В метаанализах последних лет активно анализируются соотношения возможного положительного эффекта на когнитивные способности, продолжительность жизни и общее состояние пациента к частоте побочных эффектов ИАХЭ [39]. Выводы ученых не всегда однозначны в пользу ИАХЭ, а если учитывать еще различные нежелательные лекарственные взаимодействия, то этим лекарственным препаратам нужна безопасная альтернатива.

При легкой или умеренной тяжести деменции препаратами первого выбора являются ИАХЭ и антагонисты N-метил-D-аспартат (NMDA)-рецепторов [32]. Управлением по контролю за продуктами питания и лекарственными препаратами США (Food and Drug Administration – FDA) в качестве средства первой линии для лечения умеренной и тяжелой БА был предложен препарат мемантин [40, 41]. Основное его действие заключается в обратимом блокировании постсинаптических глутаматных рецепторов. Известно, что глутамат в норме принимает участие в процессах, связанных с функционированием систем памяти

ти и обучения. В случае развития деменции система глутаматной нейротрансмиссии претерпевает ряд изменений, при которых происходит ее значительная активация, приводящая к гиперстимуляции постсинаптических рецепторов. Это, в свою очередь, вызывает эффект эксайтотоксичности (от англ. excite – возбуждать, активировать) – патологический процесс, ведущий к повреждению и гибели нервных клеток под воздействием нейромедиаторов, способных гиперактивировать NMDA-ионотропные рецепторы и  $\alpha$ -амино-3-гидрокси-5-метил-изоксазол-4-пропионата (AMPA)-рецепторы, как правило, в результате избыточного входа кальция в нервные клетки [42]. Индуцированное глутаматом повышение содержания кальция в нейронах приводит к повышению активности ряда ферментов, включая протеинкиназу C, кальций/кальмодулинзависимую протеинкиназу II, фосфолипазы, протеазы, NO-синтазу, эндонуклеазы и орнитиндекарбоксилазу [43]. Эти и другие ферменты в данной ситуации приводят к нарушению структуры белков, образованию свободных радикалов и перекисному окислению липидов. К тому же глутамат активирует метаботропные глутаматные рецепторы (mGluR) в астроцитах, что вызывает высвобождение производных арахидоновой кислоты, регулирующих церебральный кровоток и нейровоспаление. При этом важную роль играет митохондриальная дисфункция, поскольку повышение уровня кальция в митохондриях коррелирует с активностью образования свободных радикалов [44].

Мемантин является неконкурентным потенциалзависимым антагонистом NMDA-рецепторов с умеренной степенью аффинности. Рецепторы узнавания/связывания препарата находятся внутри ионных каналов NMDA-рецепторов и перекрываются с местами связывания эндогенных NMDA-антагонистов магния. Удаление из канала молекулы мемантина происходит медленнее, чем магния, и умеренная интенсивность деполяризации может снять магниевый «блок», в то время как для снятия «блока», вызванного препаратом, требуется более устойчивая деполяризация. Это свойство обеспечивать «блок» NMDA ионных каналов и уменьшать избыточное поступление кальция при наличии умеренно повышенного уровня глутамата дает возможность предупреждения преходящей физиологической активации, обусловленной высокой концентрацией освобождаемого глутамата [45], позволяет корректировать расстройство проведения глутаматного сигнала и оказывать симптоматический лечебный эффект на разные подтипы деменции [46]. Европейская федерация неврологических обществ по диагностике и лечению БА [47] подтвердила эффективность терапии мемантином с высоким уровнем доказательности (уровень А). В обзоре Д.Пенг и соавт. [40] описаны положительное влияние препарата на когнитивные расстройства разной тяжести и активность в повседневной жизни при улучшении общего состояния больных, редукция у пациентов возбуждения и бреда на фоне терапии (уровень доказательности В). В сравнении с плацебо лечение мемантином обеспечивало улучшение, стабилизацию или же менее выраженное ухудшение по основным направлениям оценки состояния когнитивных способностей, функционирования в повседневной жизни, поведения и общего реагирования по сравнению с плацебо при легкой и умеренной выраженности нарушений, что позволило расширить показания для использования препарата, включив в них случаи заболевания с легкой степенью выраженности симптоматики. Полученные результаты позволили руководству Американской психиатрической ассоциации включить мемантин в рекомендации для лечения всех типов деменции [48]. Отдельно было озвучено преимущество комбинации донепезила и мемантина, она оказалась эффективнее, чем монотерапия донепезилом [49].

Особое место отводится безопасности в оценке противодементных препаратов. Поэтому особо подчеркивается тот

факт, что мемантин помимо ИАХЭ хорошо сочетается с другими лекарственными средствами, кардио- и вазотропного типа действия, широко применяемыми в комплексной терапии сахарного диабета, у пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы [50].

В клинических исследованиях общая частота развития побочных реакций не отличалась при приеме мемантина и плацебо [51]. Особенностью лекарственных взаимодействий мемантина является то, что при одновременном применении с препаратами леводопы, агонистами дофамина, антихолинэргическими средствами происходит усиление эффекта последних. При одновременном применении с барбитуратами, нейролептиками их действие может уменьшаться. При совместном применении с миорелаксантами возможно усиление или уменьшение действия, поэтому дозы препаратов следует подбирать индивидуально. Следует избегать одновременного назначения мемантина с амантадином, кетамином и дексаметорфаном. Возможно повышение в плазме уровней циметидина, прокаида, кинидина, кинина и никотина при одновременном приеме с мемантином. Возможно снижение уровня гидрохлоротиазиды при одновременном приеме с мемантином [51].

В пострегистрационное исследование эффективности и безопасности мемантина (Марукса®) у пациентов с умеренной и тяжелой БА были включены 177 пациентов обоего пола в возрасте 79±9 лет [52]. Эффективность препарата оценивали как лечащие врачи, так и сами пациенты или ухаживающие за ними лица. Уровень удовлетворенности лечением возрастал с первого месяца до завершения исследования. На момент завершения исследования этот показатель был высоким у 84,1% лечащих врачей. Наиболее выраженный эффект от терапии препаратом Марукса® обнаружен в воздействии на поведенческие и психологические симптомы, когнитивную деятельность и способность выполнять повседневные бытовые действия. Сходное повышение приверженности терапии прослеживалось в оценках терапии, данных пациентами или лицами, осуществляющими уход. Согласно оценкам 74,9% из них были удовлетворены или полностью удовлетворены. У 95% пациентов окончательная суточная доза составляла 20 мг. Пациенты, получавшие препарат Марукса®, одновременно принимали препараты по поводу нарушений со стороны центральной нервной системы, в основном антидепрессанты и нейролептики. Зафиксирована хорошая переносимость: 81% пациентов не сообщали о развитии нежелательных явлений. Результаты исследования показали, что Марукса® является эффективным и безопасным препаратом для лечения умеренной и тяжелой БА, что полностью соответствует международным рекомендациям. Также это подтверждается более чем 5-летним успешным опытом применения препарата Марукса® в странах Европы и уже более чем 2-летним – в России.

## Заключение

Несмотря на активное развитие науки о молекулярно-генетических, нейрохимических и нейрофизиологических механизмах старения, патогенетические механизмы, этиология нейродегенеративных процессов остаются малоизученными, поэтому этиологически ориентированной терапии деменции до сих пор не существует. Существующая связь патофизиологических и клинических проявлений когнитивных нарушений определяет современные стратегии терапии:

1. Стратегия заместительная (компенсаторная), направленная на преодоление нейротрансмиттерного дефицита – сочетание холинергических и/или глутаматергических препаратов, – в которой ведущую роль играют отсутствие побочных эффектов и возможность длительного применения.

2. Стратегия улучшения нейротрофики и снижения последствий оксидативного стресса.

3. Противовоспалительная стратегия – стратегия, требующая детального изучения, возможно с использованием препаратов, обладающих противовоспалительным действием.

4. Поведенческая стратегия – психофармакотерапия продуктивных психопатологических расстройств и психологическая коррекция (тренинг) когнитивных функций [53].

В то же время, когда вариант деменции не может быть достоверно идентифицирован или в случаях отсутствия очевидной терапевтической стратегии, мемантин, учитывая его широкий спектр действия, может оказаться простым и надежным выбором.

## Литература/References

- Салмина А.Б., Комлева Ю.К., Кувачева Н.В. и др. Воспаление и старение мозга. Вестн. РАМН. 2015; 1: 17–25. / Salmina A.B., Komleva Yu.K., Kuvacheva N.V. et al. Inflammation and aging of the brain. Vestn. RAMN. 2015; 1: 17–25. [in Russian]
- Zhang G, Li J, Purkayastha S et al. Hypothalamic programming of systemic ageing involving IKK- $\beta$ , NF- $\kappa$ B and G $\beta$ 1. Nature 2013; 497 (7448): 211–6.
- Jurk D, Wilson C, Passos JF et al. Chronic inflammation induces telomere dysfunction and accelerates ageing in mice. Nat Commun 2014; 2: 4172.
- Streit WJ, Xue QS, Braak H, del Tredici K. Presence of severe Neuroinflammation does not intensify neurofibrillary degeneration in human brain. Glia 2014; 62 (1): 96–105.
- Walker AK, Kavelaars A, Heijnen CJ, Dantzer R. Neuroinflammation and comorbidity of pain and depression. Pharmacol Rev 2013; 66 (1): 80–101.
- Ma SL, Lau ES, Suen EW et al. Telomere length and cognitive function in southern Chinese community dwelling male elders. Age Ageing 2013; 42 (4): 450–5.
- Путилина М.В. Оптимизация выбора нейропротекторной терапии у пожилых пациентов с хронической ишемией головного мозга. Фарматека. 2016; 19: 8–16. / Putilina M.V. Optimizatsiya vybora neuroprotektornoi terapii u pozhilykh patsientov s khronicheskoi ishemiei golovnogogo mozga. Farmateka. 2016; 19: 8–16. [in Russian]
- Choi JS, Ryter SW. Inflammasomes: molecular regulation and implications for metabolic and cognitive diseases. Mol Cells 2014; 37 (6): 441–8.
- Малиновская Н.А. Роль НАД<sup>+</sup>-зависимых механизмов в регуляции нейрон-глиальных взаимодействий при ишемии головного мозга и нейродегенерации. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Кемерово, 2014. / Malinovskaja N.A. Rol' NAD<sup>+</sup>-zavisimykh mekhanizmov v regulatsii neuron-glialnykh vzaimodeistvii pri ishemii golovnogogo mozga i neurodegeneratsii. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Kemerovo, 2014. [in Russian]
- Табеева Г.П. Когнитивные и некогнитивные расстройства у пациентов пожилого возраста, ассоциированные со стрессом. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015; 1: 87–93. / Tabeeva G.P. Kognitivnye i nekognitivnye rasstroistva u patsientov pozhilogo vozrasta, assotsiirovannye so stressom. Nevrologiia, neiropsikhiatriia, psikhosomatika. 2015; 1: 87–93. [in Russian]
- Savva 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.
- Путилина М.В. Коморбидный пациент в реальной клинической практике. Consilium Medicum. 2017; 19 (2): 71–9. / Putilina M.V. Patient comorbidity in clinical practice. Consilium Medicum. 2017; 19 (2): 71–9. [in Russian]
- Путилина М.В. Факторы риска, особенности клинического течения и подходы к терапии у пациентов пожилого возраста с церебральным инсультом. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2011; 110 (5): 34–43. / Putilina M.V. Faktory riska, osobennosti klinicheskogo techeniia i podkhody k terapii u patsientov pozhilogo vozrasta s tserebral'nym insul'tom. Zhurn. nevrologii i psikhiiatrii im. S.S.Korsakova. 2011; 110 (5): 34–43. [in Russian]
- Бурчинский С.Г. Опасности и риски ноотропной фармакотерапии: миф или реальность? Рациональная фармакотерапия. 2007; 1: 62–6. / Burchinskii S.G. Opasnosti i riski nootropnoi farmakoterapii: mif ili real'nost'? Ratsional'naiia farmakoterapia. 2007; 1: 62–6. [in Russian]
- Афанасьев В.В., Лукьянова И.Ю. Побочные эффекты лекарственных веществ при их взаимодействии. Часть 2. Правила фармакодинамики. Скорая медицинская помощь. 2004; 1: 8–17. / Afanas'ev V.V., Luk'ianova I.Iu. Pobochnye efekty lekarstvennykh veshchestv pri ikh vzaimodeistvii. Chast' 2. Pravila farmakodinamiki. Skoraia meditsinskaiia pomoshch'. 2004; 1: 8–17. [in Russian]
- [http://www.ereading.mobi/chapter.php/1026013/38/Starenie.\\_Professionalnyy\\_vrachebnyy\\_podhod.html](http://www.ereading.mobi/chapter.php/1026013/38/Starenie._Professionalnyy_vrachebnyy_podhod.html)
- Костюкова А.Б., Мосолов С.Н. Нейровоспалительная гипотеза шизофрении и некоторые новые терапевтические подходы. Современная терапия психических рас-

- стройств. 2013; 3: 8–16. / Kostjukova A.B., Mosolov S.N. Neurovospalitel'naia gipoteza shizofrenii i nekotorye novye terapevticheskie podkhody. *Sovrem. terapii psikhicheskikh rasstroistv*. 2013; 3: 8–16. [in Russian]
18. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств. XIII выпуск. М., 2012; с. 303. / *Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniu lekarstvennykh sredstv*. XIII vypusk. М., 2012; s. 303. [in Russian]
  19. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2017; с. 1216. / *Mashkovskii M.D. Lekarstvennye sredstva*. М.: Novaia volna, 2017; s. 1216. [in Russian]
  20. Данилов А.Б., Данилов А.Б. Управление болью. Биопсихосоциальный подход. М.: АММ ПРЕСС, 2012. / *Danilov A.B., Danilov A.B. Upravlenie bol'iu*. Biopsichosotsial'nyi podkhod. М.: АММ ПРЕСС, 2012. [in Russian]
  21. Ушкалова А.В., Ушкалова Е.А. Влияние противосудорожных препаратов на когнитивные и поведенческие функции. *Фарматека*. 2009; 7. / *Ushkalova A.V., Ushkalova E.A. Vliianie protivosudorozhnykh preparatov na kognitivnye i povedencheskie funktsii*. *Farmateka*. 2009; 7. [in Russian]
  22. Усюкина М.В., Фролова А.В. Деменция при эпилепсии. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2011; 111 (5): 72–6. / *Usiukina M.V., Frolova A.V. Dementsiia pri epilepsii*. *Zhurn. nevrologii i psikhiiatrii im. S.S.Korsakova*. 2011; 111 (5): 72–6. [in Russian]
  23. Шомахова М.М., Лебедева А.В., Ершов А.В. и др. Предикторы нарушений когнитивных функций при эпилепсии. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2011; 111 (5): 65–71. / *Shomakhova M.M., Lebedeva A.V., Ershov A.V. i dr. Prediktory narushenii kognitivnykh funktsii pri epilepsii*. *Zhurn. nevrologii i psikhiiatrii im. S.S.Korsakova*. 2011; 111 (5): 65–71. [in Russian]
  24. Нуллер Ю.Л., Михаленко И.Н. Побочные действия препаратов лития. *Аффективные психозы*. Л.: Медицина, 1988. / *Nuller Iu.L., Mikhalenko I.N. Pobochnye deistviia preparatov litia*. *Affektivnye psikhozy*. Л.: Meditsina, 1988. [in Russian]
  25. Тиганов А.С., Снежневский А.В. и др. Общая психиатрия. Руководство по психиатрии. Под ред. А.С.Тиганова. Т. 1. М.: Медицина, 1999. / *Tiganov A.S., Snezhnevskii A.V. i dr. Obshchaia psikhiiatriia*. *Rukovodstvo po psikhiiatrii*. Pod red. A.S.Tiganova. T. 1. М.: Meditsina, 1999. [in Russian]
  26. Hasan A, Falkai P, Mciller HJ et al. World federation of societies of biological psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia. Part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. *World J Biol Psychiatry* 2013; 14 (1): 2–44.
  27. Гельдер М., Гэт Д., Мейо Р. Оксфордское руководство по психиатрии. Оксфорд, 1999. / *Gel'der M., Get D., Meio R. Oksfordskoe rukovodstvo po psikhiiatrii*. Oksford, 1999. [in Russian]
  28. Смулевич А.Б., Дробижев М.Ю., Иванов С.В. Клинические эффекты бензодиазепиновых транквилизаторов в психиатрии и общей медицине. М.: Медиа Сфера, 2005; с. 88. / *Smulevich A.B., Drobizhev M.Iu., Ivanov S.V. Klinicheskie efekty benzodiazepinovykh trunkvilizatorov v psikhiiatrii i obshchei meditsine*. М.: Media Sfera, 2005; s. 88. [in Russian]
  29. Zobel AW, Nickel T, Künzel HE et al. Effects of the high-affinity corticotropin-releasing hormone receptor 1 antagonist R121919 in major depression: the first 20 patients treated. *J Psychiatr Res* 2000; 34 (3): 171–81.
  30. Щербенко О. Отдаленные последствия лучевой терапии опухолей мозга (обзор литературы). [http://vestnik.mccr.ru/vestnik/v11/papers/sherb\\_v11.htm](http://vestnik.mccr.ru/vestnik/v11/papers/sherb_v11.htm) / *Shcherbenko O. Ot-dalennye posledstviia luchevoi terapii opukholei mozga (obzor literatury)*. [http://vestnik.mccr.ru/vestnik/v11/papers/sherb\\_v11.htm](http://vestnik.mccr.ru/vestnik/v11/papers/sherb_v11.htm) [in Russian]
  31. Kerchner GA, Tartaglia MC, Boxer A. Abhorring the vacuum: use of Alzheimer's disease medications in frontotemporal dementia. *Expert Rev Neurother* 2011; 11: 709–17. [in Russian]
  32. Дубенко А.Е., Коростий В.И. Патогенетическая терапия когнитивных расстройств и деменции с доказанной эффективностью. *Международ. неврол. журн.* 2017; 1 (87). <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0713.1.87.2017.96545> / *Dubenko A.E., Korostii V.I. Patogeneticheskaia terapiia kognitivnykh rasstroistv i dementsii s dokazannoi effektivnost'iu*. *Mezhdunar. nevrolog. zhurn.* 2017; 1 (87). <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0713.1.87.2017.96545> [in Russian]
  33. Бурчинский С.Г. Феномен эксайтотоксичности как объект фармакологического воздействия при деменциях. *Международ. неврол. журн.* 2016; 1 (79): 69–77. / *Burchinskii S.G. Fenomen eksaitotoksichnosti kak ob"ekt farmakologicheskogo voz-*
  - deistviia pri dementsiiaxh*. *Mezhdunar. nevrolog. zhurn.* 2016; 1 (79): 69–77. [in Russian]
  34. Кольхалов И.В., Рассадина Г.А., Гаврилова С.И. и др. Холинергическая терапия болезни Альцгеймера и ее влияние на здоровье и качество жизни ухаживающих за больными лиц. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2010; 110 (5): 33–8. / *Kolykhalov I.V., Rassadina G.A., Gavrilova S.I. i dr. Kholinergicheskaia terapiia bolezni Al'tsgeimera i ee vliianie na zdorov'e i kachestvo zhizni ukhazhivaiushchikh za bol'nymi lits*. *Zhurn. nevrologii i psikhiiatrii im. S.S.Korsakova*. 2010; 110 (5): 33–8. [in Russian]
  35. Ruthirakuhan MT, Herrmann N, Abraham EH et al. Pharmacological interventions for apathy in Alzheimer's disease. *Cochrane Database Sys Rev* 2016; 5. Art. No.:CD012197.
  36. Wattmo C, Londo E, Minthon L et al. Longitudinal Associations between Survival in Alzheimer's Disease and Cholinesterase Inhibitor Use, Progression, and Community-Based Services. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2015; 40 (5–6): 297–310.
  37. Стрельцов Е.А. Некоторые аспекты терапии ингибиторами ацетилхолинэстеразы при болезни Альцгеймера. *Молодой ученый*. 2017; 12: 155–8. <https://moluch.ru/archive/146/40966/> / *Strel'tsov E.A. Nekotorye aspekty terapii ingibitorami atsetilholinesterazy pri bolezni Al'tsgeimera*. *Molodoi uchenyi*. 2017; 12: 155–8. <https://moluch.ru/archive/146/40966/> [in Russian]
  38. Han HJ, Lee JJ, Park SA et al. Efficacy and safety of switching from oral cholinesterase inhibitors to the rivastigmine transdermal patch in patients with probable Alzheimer's disease. *J Clin Neurol* 2011; 7 (3): 137–42.
  39. Kobayashi H, Ohnishi T, Nakagawa R et al. The comparative efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: a Bayesian network meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2016; 31 (8): 892–904.
  40. Пенг Д., Юан Кс., Зу Р. Применение мемантина гидрохлорида для лечения различных видов деменции. *Соц. и клин. психиатрия*. 2015; 25 (3): 1–4. / *Peng D., Iuan Ks., Zu R. Primenenie memantina gidrokhlorida dlia lecheniia razlichnykh vidov dementsii*. *Sots. i klin. psikhiiatriia*. 2015; 25 (3): 1–4. [in Russian]
  41. Peng D, Yuan X, Zhu R. Memantine hydrochloride in the treatment of dementia subtypes. *J Clin Neurosci* 2013; 20: 1482–5.
  42. Kutzing MK, Luo V, Firestein BL. Protection from glutamate-induced excitotoxicity by memantine. *Ann Biomed Eng* 2012; 40: 1170–81.
  43. Li W, Li J, Sama AE, Wang H. Carbenoxolone blocks endotoxin-induced protein kinase R (PKR) activation and high mobility group box 1 (HMGB1) release. *Mol Med* 2013; 19: 203–11.
  44. Han C, Lu Y, Wei Y et al. D-ribosylation induces cognitive impairment through RAGE dependent astrocytic inflammation. *Cell Death Dis* 2014; 13 (5): 1117.
  45. Areosa Sastre A, Sherriff F, McShane R. Memantine for dementia (Cochrane Review). *The Cochrane Library*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2005.
  46. Aarsland D, Ballard C, Rongve A et al. Clinical trials of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2012; 12: 492–501.
  47. Hort J, O'Brien JT, Gainotti G et al. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1236–48.
  48. Rabins PV, Blacker D et al. APA Work Group on Alzheimer's disease and other dementias. *American Psychiatric Association practiceother dementias*. Second edition. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 5–156.
  49. Danyasz W, Parsons CG. Alzheimer's disease, beta-amyloid, glutamate, NMDA receptors and memantine – searching for the connections. *Brit J Pharmacol* 2012; 167: 324–52.
  50. Santiago JA, Potashkin JA. System based approaches to decode the molecular links in Parkinson's disease and diabetes. *Neurobiol Dis* 2014; 72: 84–91.
  51. Инструкция к применению препарата Мемантин. / *Instruktsiia k primeneniui preparata Memantin*. [in Russian]
  52. Muršec M, Škrap Vozelj S, Barbič-Žagar B. Пострегистрационное исследование эффективности и безопасности мемантина (Марукса®) у пациентов с умеренной и тяжелой болезнью Альцгеймера. / *Muršec M, Škrap Vozelj S, Barbič-Žagar B. Postregistratsionnoe issledovanie effektivnosti i bezopasnosti memantina (Maruksa®) u patsientov s umerennoi i tiazheloi bolezniu Al'tsgeimera*. [in Russian]
  53. Гаврилова С.И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера: миф или реальность? <http://www.psychiatry.ru/lib/1/book/1/chapter/4/> / *Gavrilova S.I. Farmakoterapiia bolezni Al'tsgeimera: mif ili real'nost'? <http://www.psychiatry.ru/lib/1/book/1/chapter/4/> [in Russian]*

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

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

# Специфика когнитивных нарушений у неврологических больных. Реабилитационные программы

М.М.Щербакова✉

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

На протяжении 12 лет автор проводила изучение больных с когнитивными нарушениями разной этиологии. В результате данного направленного наблюдения было установлено, что, несмотря на неспецифичность когнитивного дефицита, большинство больных с когнитивными нарушениями четко дифференцируются на 2 клинические группы: 1-я – больные с нарушением общего тонуса коры и снижением психической активности в целом; 2-я – больные с первичным угнетением управляющей лобной функции.

**Ключевые слова:** когнитивные нарушения разной этиологии, клинические группы больных с когнитивными нарушениями, реабилитационные программы.

**Для цитирования:** Щербакова М.М. Специфика когнитивных нарушений у неврологических больных. Реабилитационные программы. Consilium Medicum. 2018; 20 (2): 30–40. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.2.30-40

## Original research

### Specificity of cognitive impairment in neurological patients. Rehabilitation programs

М.М.Shcherbakova✉

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

#### Abstract

For 12 years the author conducted a study of patients with cognitive impairments of various etiologies. As a result of this directional observation, it was found that, despite the no specificity of cognitive deficits, most patients with cognitive impairment clearly differentiate into two clinical groups: 1st – patients with a violation of the general tone of the cortex and a decrease in mental activity in general; 2nd – patients with primary oppression of the control frontal function.

**Key words:** cognitive disorders of different etiology, clinical groups of patients with cognitive impairment, rehabilitation programs.

**For citation:** Shcherbakova M.M. Specificity of cognitive impairment in neurological patients. Rehabilitation programs. Consilium Medicum. 2018; 20 (2): 30–40. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.2.30-40

Высшие психические функции человека – сложные саморегулирующиеся процессы, социальные по происхождению, опосредованные по строению и сознательные, произвольные по способу своего функционирования. Их отличительная особенность – общественно-историческое происхождение (А.Р.Лурия, 2008). Психика как специфическая функция головного мозга (ГМ) носит характер отражения. Психическое отражение сопряжено с поиском, выбором, является необходимой стороной деятельности человека. Оно обеспечивает целесообразность поведения и деятельности (Ю.Б.Гиппенрейтер, 2002).

Психическое отражение осуществляется при помощи элементарных познавательных психических процессов:

- 1) ощущение – отражение отдельных свойств, предметов и явлений, непосредственно воздействующих на наши органы чувств;
- 2) восприятие – отражение предметов и явлений, непосредственно воздействующих на органы чувств и в целом в совокупности свойств и признаков этих предметов и явлений;
- 3) память – отражение прошлого опыта или запечатление, сохранение и воспроизведение какой-либо информации;
- 4) воображение – отражение будущего, создание нового образа на основе прошлого опыта;
- 5) мышление – высшая форма отражательной деятельности, позволяющая познать сущность предметов и явлений, их взаимосвязь закономерности развития (М.В.Гамезо, И.А.Домашенко, 2001).

Под когнитивными функциями (КФ) принято понимать наиболее сложные функции ГМ, с помощью которых осу-

ществляется процесс рационального познания мира и коммуникация (В.В.Захаров, 2005; Н.В.Вахнина, 2015). К КФ относятся память, гнозис, речь, праксис, внимание и интеллект. Память – это способность ГМ усваивать, сохранять и воспроизводить необходимую для текущей деятельности информацию. Функция памяти связана с деятельностью всего ГМ в целом, но особенное значение для процесса запоминания текущих событий имеют структуры гиппокампа круга. Выраженные нарушения памяти на события жизни принято обозначать термином «амнезия» (В.В.Захаров, 2005; Н.В.Вахнина, 2015). Гнозисом называется функция восприятия информации, ее обработки и синтеза элементарных сенсорных ощущений в целостные образы. Первичные нарушения гнозиса (агнозии) развиваются при патологии задних отделов коры ГМ, а именно височной, теменной и затылочных долей. Речь – это способность обмениваться информацией с помощью высказываний. Нарушения речи (афазии) чаще всего развиваются при патологии лобных или височно-затылочных отделов ГМ. Поражение височно-теменных отделов приводит к расстройствам понимания речи, а при патологии лобных и теменных долей первично нарушается способность выражать свои мысли с помощью речевых высказываний. Праксис – это способность приобретать, сохранять и использовать разнообразные двигательные навыки. Нарушения праксиса (апраксии) чаще всего развиваются при патологии лобных или теменных долей ГМ. Патология лобных долей приводит к нарушению способности построения двигательной программы, а патология теменных долей – к неправильному использованию своего тела в про-

цессе двигательного акта при сохранной программе движений (Н.В.Вахнина, 2015). Внимание – способность поддерживать оптимальный для умственной деятельности уровень психической активности (Н.Н.Яхно, 2011). Под интеллектом понимают способность сопоставлять информацию, находить общее и различия, выносить суждения и умозаключения. Интеллектуальные способности обеспечиваются интегрированной деятельностью ГМ в целом (Н.В.Вахнина, 2015).

Являясь саморегулирующейся формой психической деятельности, интеллектуальная деятельность предполагает и наличие процесса самоконтроля, благодаря чему осуществляется коррекция неправильных ходов, которые могут возникнуть в процессе решения той или иной интеллектуальной задачи (Л.С.Цветкова, 1997). Психические процессы характеризуются системностью, т.е. объективным единством закономерно связанных между собой элементов психики (М.В.Гамезо, И.А.Домашенко, 2001). Строгая согласованность в работе всех этих компонентов интеллектуальной деятельности и обеспечивает направленное поведение человека в ситуации решения любых задач и их правильное выполнение (Л.С.Цветкова, 1997).

Основными проявлениями расстройств познавательной деятельности у пациентов с когнитивными нарушениями (КН) являются нарушения памяти, интеллектуальной деятельности и внимания. Нарушения памяти носят, как правило, модально-неспецифический характер. Недостаточность концентрации внимания и снижение активности сочетаются с быстрой психической истощаемостью (Э.Ю.Соловьева, 2017). КН являются одним из видов нервно-психических расстройств, которые включают также изменения в эмоциональной и поведенческой сфере.

Когнитивные, эмоциональные и поведенческие расстройства тесно взаимосвязаны. С одной стороны, эмоциональная и мотивационная регуляция необходима для эффективного осуществления познавательной деятельности. С другой – нарушения КФ, несомненно, отражаются на эмоциональной сфере и поведении пациента (Н.Н.Яхно, 2011). На ранних стадиях эмоциональные нарушения проявляются невротоподобным и астенодепрессивным синдромами. Наиболее часто наблюдаются маскированная (ларвированная) депрессия, проявляющаяся массой соматических жалоб при отсутствии жалобы на снижение настроения. В более поздних стадиях на первый план выступают эмоциональное оскудение, сужение круга интересов, апатия (А.С.Кадыков, 2009).

Считается, что в структуре КН ведущее место занимают три составляющие:

- Выбор цели:** умение произвольно выбирать и ставить перед собой цель деятельности. Выбор цели считается функцией цингулярной извилины. При недостаточности данной функции снижаются активность психических процессов, мотивация и инициатива, развивается эмоциональная индифферентность.
- Устойчивость внимания:** умение построить свою познавательную деятельность и поведение в соответствии с поставленной целью, а также способность к торможению менее значимых или неприемлемых в существующей ситуации мотиваций. Данная составляющая управления функций связана с орбитофронтальной корой. При недостаточности указанного фактора поведение пациента становится импульсивным, он часто отвлекается от намеченного плана деятельности, снижается критика.
- Переключаемость:** возможность в изменившихся условиях менять парадигму деятельности, переходить от уже достигнутой цели к новой цели. Переключаемость является функцией дорсолатеральной лобной коры. При недостаточности данного фактора развиваются инертность и персеверации (Ю.А.Старчина, 2008; В.А.Парфенов, 2011; Н.В.Вахнина, 2015).

В течение 12 лет, с 2006 г. по 2018 г., в отделениях неврологии (3-е сосудистое отделение ФГБНУ «Научный центр неврологии», первое неврологическое отделение для больных с последствиями острого нарушения мозгового кровообращения ГБУЗ «Городская клиническая больница №13», неврологическое отделение ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского» (руководитель д.м.н., проф. Котов С.В.)) было проведено динамическое наблюдение больных с КН разной этиологии. Исследуемой группе больных оказывалась направленная психолого-педагогическая помощь (М.М.Щербакова). В целом выявлена многофакторность причин развития снижения КФ, а именно:

- патология сосудистой системы (мозговой инсульт/транзиторная ишемическая атака);
- дефект экстрапирамидной системы (в частности паркинсонизм, болезнь Альцгеймера и др.);
- нарушение генетического уровня (наследственные заболевания);
- черепно-мозговая травма;
- нейроинфекция;
- демиелинизирующие заболевания ГМ (в частности рассеянный склероз и др.);
- токсические поражения, приводящие к смешанной энцефалопатии.

В результате данного направленного наблюдения было установлено, что при сосудистой патологии (острое нарушение мозгового кровообращения, черепно-мозговая травма) обратимость выше за счет невозвратности процесса распада восстановленных высших психических функций. В то же время при демиелинизирующих, наследственных (генетических) заболеваниях возможен повторный распад корригируемой психической функции из-за прогрессирования первичного неврологического заболевания.

Однозначная взаимосвязь клинической картины КН и этиологии заболевания не была выявлена. Мы предполагаем, что причины диагностических сложностей при определении степеней выраженности КН заключаются в следующих пунктах:

- 1) невозможность определения четкой границы понятия «норма»;
- 2) индивидуальные многофакторные различия реципиентов (преморбидный уровень, возраст, пол, национально-этнические особенности, принадлежность к разным социальным группам, темперамент и т.п.).

Таким образом, было обнаружено, что вследствие системности и комплексности строения высших психических функций, а также сложности механизмов их регулирования можно говорить о так называемой «множественной вариативности проявления когнитивных дисфункций». Однако, несмотря на неспецифичность когнитивного дефицита, определено, что большинство больных с КН четко дифференцируются на 2 клинические группы:

- **Первая группа – больные с нарушением общего тонуса коры и снижением психической активности в целом.** Когнитивный дефицит проявляется в снижении подвижности психических процессов, мнестической функции, нарушении произвольного внимания. В ряде случаев выявляется доминирование невозможности концентрации внимания и поддержания психической активности в течение 20–30 мин (наступает истощение после 5–10 мин реабилитационного занятия). В целом для данной группы больных характерна ригидность протекания психических процессов: отмечаются затруднения переключения от одного интеллектуального акта к другому. Подобные нарушения могут либо полностью игнорироваться (больные утверждают, что «скоро все пройдет», «все это из-за головной боли и т.д.»), либо приводить к значительным трудностям выполнения профессиональных задач (при высоком преморбидном уровне).

• **Вторая группа – больные с первичным угнетением управляющей лобной функции.** КН выражаются в снижении критики, затруднениях формулирования своих мыслей и правильного изложения последовательности наблюдаемых событий. У данной группы больных на фоне снижения работоспособности, колебания внимания, слабости мнестической функции, зрительно-пространственных и квазипространственных трудностей, изменений логического мышления наблюдаются изменения поведения. Нарушение поведения проявляется в форме апатии, в тревожно-фобических реакциях, агрессии.

Реконструкция КФ проводится системно и направленно. Истинное восстановление заключается в том, что функции полностью возвращаются либо максимально приближаются к исходному состоянию.

Рассмотрим подробные программы восстановления каждой из дифференцируемых групп больных, имеющих КН.

### **Первая группа – больные с нарушением общего тонуса коры и снижением психической активности в целом**

Все задания, предлагаемые в данном блоке, должны выполняться в строго ограниченном лимите времени. Процедура: предлагаем больному задание, ограничиваем его выполнение заданным промежутком времени – 3 мин. По истечении данного времени специалист сам озвучивает правильный ответ и предлагает больному перейти к выполнению следующего задания.

#### **1. Установление причинно-следственной связи событий. Проводится по стандартной схеме. Темп вопросов нормальный либо ускоренный. Дополнительных инструкций не требуется.**

Хочется пить – выпиваем воду – в результате...

Хочется есть – принимаем пищу – в результате...

Хочется спать – раздеваетесь, расстилаете кровать – в результате...

В комнате душно – открываем окно – в результате...

Болят голова – принимаете обезболивающее средство – в результате...

#### **2. Проговаривание скороговорок за 3 мин. Инструкция: «Прочитайте про себя скороговорки (1–2 раза), проговорите их вслух в нормальном темпе. Сделайте небольшую паузу (1–2 мин). Проговорите скороговорки за 3 мин».**

1. Жили-были три китайца:  
Як, Як-Ци-Драк и Як-Ци-Драк-Ци-Драк-Ци-Дрони.  
Жили-были три китайки:  
Цыпа, Цыпа-Дрипа и Цыпа-Дрипа-Лимпомпони.  
Вот они пережились:  
Як на Цыпе, Як-Ци-Драк на Цыпе-Дрипе,  
Як-Ци-Драк-Ци-Драк-Ци-Дрони на Цыпе-Дрипе-Лимпомпони.  
И у них родились дети:  
У Яка с Цыпой – Шах,  
У Як-Ци-Драка с Цыпой-Дрипой – Шах-Шахмони,  
У Як-Ци-Драк-Ци-Драк-Ци-Дрони  
С Цыпой-Дрипой-Лимпомпони –  
Шах-Шахмони-Лимпомпони.
2. Под горой у сосновой опушки  
Жили были четыре старушки,  
Все четыре большие болтушки.  
Целый день на пороге избушки  
Тараторили, будто индюшки.  
Замолкали на соснах кукушки,  
Выползали из лужи лягушки,  
Тополя наклоняли макушки –  
Услышать, что болтают старушки.

3. От топота копыт пыль по полю летит. То послали Сеню с донесеньем. Голова у Сени с лукошко, а ума ни крошки. Доскакать доскакал, да все не так рассказал: рассказал, что не тридцать три корабля лавировали, лавировали, да не вылавировали, что Прокоп не варил свой укроп, а съел у Малаши всю сыровотку из-под простокваши да еще пирог с грибами, чтоб держать язык за зубами. Прокоп-то держал, а Сеня все болтал да болтал, да и вздремнул. Вздремнуть не вздремнул, всхрапнул, да и присвистнул.

4. Я ему по секрету, а он по всему свету, что на улице медовик, мне не до медовика, что на улице деготник, мне не до деготника, не до деготниковой жены, не до деготниковых детей. Так вот скажет друг дружке, а дружка под дружке, а подружка борову, а боров всему городу – язык от лжи не краснеет, и без того красный, а только береги честь смолоду: один раз соврешь – в другой не поверят; ведь коли врун, так и обманщик, а обманщик, так и плут, а плут, так и мошенник, а мошенник, так и вор.

5. Береги честь смолоду, а то была у Фролы – Фрола на Лавра наврала, пойдет к Лавру – Фрола Лавру наврет, ведь язык без костей и без того красный. У злой Натальи все люди каналы, а еще говорит: «Не тот, товарищи, товарищу товарищ, кто при товарищах товарищу товарищ, а тот, товарищи, товарищу товарищ, кто без товарищей товарищу товарищ».

### **3. Восстановление возможности восприятия много-ступенчатой речевой инструкции.**

3.1. Проводится по стандартной схеме. Дополнительных инструкций не требуется:

- 1) откройте рот – покажите язык – облизайте губы;
- 2) поднимите руки вверх – согните их в локтях – опустите руки;
- 3) возьмите со стола ручку – положите на тетрадь – отодвиньте стул;
- 4) встаньте – подойдите к окну – откройте окно;
- 5) возьмите чашку – налейте в чашку воды – выпейте воды;
- 6) возьмите щетку – причешите волосы – положите щетку на место.

3.2. Процедура: вначале больной показывает по инструкции у себя части тела, затем переходит к показу находящихся в комнате предметов. Дополнительных инструкций не требуется:

- 1) покажите глаза – рот – нос – затылок;
- 2) покажите живот – спину – колено – плечо;
- 3) покажите стол – стул – кровать – окно – шкаф;
- 4) покажите очки – ручку – тумбочку – дверь;
- 5) покажите потолок – стену – пол – окно.

### **4. Выбор правильного значения. Процедура: предъявляем больному две фразы – одна фраза составлена стилистически и логически правильно, а другая нет. Задача больного выбрать ту фразу, которая правильно построена.**

Инструкция: «Прочитайте фразы и выберите ту, которая построена правильно».

1. Врач, лечащий больного.  
Врач, лечимый больным.
  2. Дверь, ведущая в эту комнату.  
Дверь, ведомая этой комнатой.
  3. Жена, приготовившая сытный обед.  
Жена, приготовленная с сытным обедом.
  4. Новость, прошедшая с нами издалека.  
Новость, пришедшая к нам издалека.
  5. Начальник, ругающийся подчиненным.  
Начальник, ругающий подчиненного.
1. Девочка, гуляющая собаку.

- Девочка, гуляющая с собакой.  
 2. Автобус, останавливающийся на четных остановках.  
 Автобус, останавливаемый у четных остановок.  
 3. Замок, отпирающий этот ключ.  
 Замок, отпирающийся этим ключом.  
 4. Музыкант, играющийся с военным маршем.  
 Музыкант, играющий военный марш.  
 5. Художник, нарисовавший эту картину.  
 Художник нарисовал этой картиной.

### III.

1. Девушка, ожидающая на остановке своего друга.  
 Девушка, ожидаемая у остановки своего друга.  
 2. Друг ругал Ваню.  
 Друг, ругаемый на Ваню.  
 3. Дочь, слушающая рассказ своей матерью.  
 Дочь, слушавшая рассказ своей матери.  
 4. Гнедой конь обогнал белого коня.  
 Гнедой конь, обогнавший белым конем.  
 5. Поэт, написавший эту поэму.  
 Поэт написал этой поэмой.

### 5. Выбор правильного ответа из ряда предложенных вариантов.

Инструкция: «Ответьте на вопросы, выбрав один из предложенных вам вариантов».

1. Сколько лап у двуглавого орла?  
 две четыре шесть  
 2. Сколько звезд на российском флаге?  
 ноль одна три  
 3. Сколько одного не ждут?  
 двое пятеро семеро  
 4. Сколько коленей у слона?  
 две четыре восемь  
 5. Сколько углов у равностороннего треугольника?  
 три пять семь  
 6. Сколько граней у наточенного шестигранного карандаша синего цвета?  
 двенадцать четыре шесть  
 7. Сколько «в лодке, не считая собаки»?  
 двое трое четверо  
 8. Сколько минут в одном часе?  
 сорок пять пятьдесят пять шестьдесят  
 9. Сколько месяцев в году имеют 28 дней?  
 один одиннадцать двенадцать  
 10. Сколько педалей у нового трехколесного велосипеда?  
 две четыре три

**6. Подбор слов с противоположным значением. Процедура: предлагаем больному подобрать к группе разнородных слов (прилагательных, существительных, наречий и глаголов), отражающих какое-либо качество/параметр/действие, слова с противоположным смыслом (антонимы). Задача больного – выполнить данное задание за какое-либо ограниченное время: 3, 5 или 7 мин.**

Инструкция: «Напротив каждого из данных слов напишите слово с противоположным значением. Постарайтесь это сделать за 3 мин».

- 1) глупый \_\_\_\_\_  
 2) тонкий \_\_\_\_\_  
 3) грязный \_\_\_\_\_  
 4) исчезать \_\_\_\_\_  
 5) чужой \_\_\_\_\_  
 6) крупный \_\_\_\_\_  
 7) низ \_\_\_\_\_  
 8) враг \_\_\_\_\_  
 9) младший \_\_\_\_\_  
 10) высокий \_\_\_\_\_  
 11) внешний \_\_\_\_\_  
 12) твердый \_\_\_\_\_  
 13) сухой \_\_\_\_\_

- 14) спокойствие \_\_\_\_\_  
 15) меньшинство \_\_\_\_\_  
 16) сходство \_\_\_\_\_  
 17) разрешить \_\_\_\_\_  
 18) ругать \_\_\_\_\_  
 19) забывать \_\_\_\_\_  
 20) победа \_\_\_\_\_  
 21) сорить \_\_\_\_\_  
 22) бодрость \_\_\_\_\_  
 23) разрушить \_\_\_\_\_  
 24) истина \_\_\_\_\_  
 25) уменьшать \_\_\_\_\_  
 26) разрешать \_\_\_\_\_  
 27) скупость \_\_\_\_\_  
 28) отталкивать \_\_\_\_\_  
 29) исключительный \_\_\_\_\_  
 30) плакать \_\_\_\_\_

Ответы: 1) умный; 2) толстый; 3) чистый; 4) появляться; 5) свой; 6) маленький; 7) верх; 8) друг; 9) старший; 10) низкий; 11) внутренний; 12) мягкий; 13) мокрый; 14) беспокойство; 15) большинство; 16) отличие; 17) запретить; 18) хвалить; 19) помнить; 20) проигрыш; 21) мирить; 22) усталость; 23) построить; 24) ложь; 25) увеличивать; 26) запрещать; 27) щедрость; 28) приближать; 29) обыкновенный; 30) смеяться.

**7. Подбор сложных аналогий. Процедура: больному предлагается определить связь между парами слов, при этом он должен учитывать образец. В представленном образце 6 пар составляют слова:**

- 1) обозначающие противоположные понятия;  
 2) имеющие количественное отличие;  
 3) составляющие причинно-следственную связь.

Инструкция: «Давайте рассмотрим, какая связь между этими парами слов. У нас есть слова: 1) обозначающие противоположные понятия; 2) имеющие количественное отличие; 3) составляющие причинно-следственную связь. Теперь подберите аналогичные им пары».

Образец:

1. Овца – стадо.  
 2. Малина – ягода.  
 3. Море – океан.  
 4. Свет – темнота.  
 5. Лекарство – выздоровление.  
 6. Враг – неприятель.

- Испуг – бегство.
- Физика – наука.
- Правило – верно.
- Месть – поджог.
- Бережливость – скупость.
- Десять – число.
- Грядка – огород.
- Похвала – брань.
- Пара – два.
- Слово – фраза.
- Бодрость – вялость.
- Свобода – независимость.
- Праздность – безделье.
- Глава – роман.
- Покой – движение.
- Прохлада – мороз.
- Обман – недоверие.
- Пение – искусство.

**8. Выстраивание семантических связей. Процедура: предлагаем больному подобрать к представленным словам:**

- 1) слова с противоположным смыслом (антонимы);  
 2) слова, близкие по значению (синонимы);  
 3) слова с противоположным смыслом (антонимы).

Задача больного – удержать задание, т.е. точно переключиться от подбора антонимов к подбору синонимов и сино-

ва к подбору антонимов. Выполнить данное задание нужно за какое-либо ограниченное время: 5–7 мин.

Инструкция: «Напротив каждого из данных слов напишите слово с противоположным или смежным значением, в зависимости от указания, обозначенного в заголовке. Постарайтесь это сделать за 5 мин».

1. Подберите противоположные по смыслу слова:

черный –	темный –	тусклый –
слабый –	трусливый –	лицемерный –
быстро –	весело –	смело –
день –	взрослый –	мужчина –
молодость –	храбрость –	достоверность –
наказание –	восхищение –	доверие –

2. Подберите близкие по смыслу слова:

мягкость –	приятель –
трусость –	смекаливость –
поражение –	глупость –
молодость –	надежда –
руководитель –	коллега –
дебютант –	специалист –
доказательность –	случай –

3. Подберите противоположные по смыслу слова:

взрослые –	правда –	чистота –
утро –	сторонник –	порядок –
луна –	герой –	закат –
бодрствование –	жара –	старушка –
грусть –	плач –	ссора –
ругать –	чинить –	забывать –

### 9. Формулирование ответов на вопросы, содержащие логико-грамматические обороты. Процедура проведения – стандартная. Лимит времени ограничен – 5 мин.

Инструкция: «Ответьте на вопросы к предъявленным вам фразам».

I.

1. Потерянный кот нашелся у подъезда соседнего дома. Кто нашелся? Где нашелся?
2. Женщина отнесла письмо на почту. Кто отнес письмо? Куда оно было отнесено? Что было отнесено?
3. Мальчик уступил место бабушке. Кто уступил? Кому уступили? Что уступили?
4. Магазин находится на соседней улице от нашего дома. Где находится магазин?
5. Подруга зовет меня к себе в гости. Кого зовут? Кто зовет? Куда зовет?
6. Кошка больше собаки. Кто меньше?

II.

1. Петю ударил Ваня. Кто драчун?
2. Собаку укусила лошадь. Кто кусался?
3. Я позавтракал после того, как нарубил дрова. Что я сделал раньше?
4. Я выпил чай после того, как пошел в театр. Что я сделал позже?
5. Ваня шел впереди Пети. Кто шел позади?

III.

1. Иван одолжил у Петра 100 рублей. Кто давал деньги?
2. Петя старше Маши, а Маша старше Коли. Кто самый старший?
3. Сережа выше Наташи, а Оля выше Сережи. Кто самый высокий?
4. Ваня худее Миши, но толще Андрея. Кто самый худой?
5. Саша веселее, чем Лидия, но Саша печальнее, чем Ксения. Кто веселее всех?

### Вторая группа – больные с первичным угнетением управляющей лобной функции

В данном случае акцент сделан на трех аспектах:

- 1) нормализация моторной двигательной программы (праксиса);
- 2) восстановление логического мышления;
- 3) возвращение возможности к планированию, программированию своих действий, т.е. регуляции поведения в целом.

### Праксис

1. Показ по инструкции стандартных жестов. Процедура проведения стандартная. Дополнительной инструкции не требуется.

- Покажите кулак.
- Погрозите указательным пальцем.
- Покажите фигу (шиш).
- Покажите жестом, что у вас все здорово.
- Покажите жестом, что вы куда-то опаздываете.
- Покажите жестом, что вы голодны.
- Покажите, что хотите пить.
- Покажите жестом, что вы кому-то очень рады.
- Покажите жестом, что вы хотите, чтобы кто-то оставил вас в покое (ушел).
- Покажите жестом, что вы хотите кого-то обнять.

2. Совершение серии движений по заданному плану. План выстраивается большим самостоятельно либо его предлагает специалист. Например: «Пойти на кухню – взять стакан – налить минеральной воды – принести стакан в комнату – поставить на письменный стол, справа от книги (либо какого-нибудь еще предмета)».

3. Динамический праксис. Проводится по стандартной схеме. Инструкция: «Воспроизведите движения по заданной схеме. Повторите серию движений 5 раз».



Кулак – ребро – ладонь.

4. Реципрокная координация. Проводится по стандартной схеме.

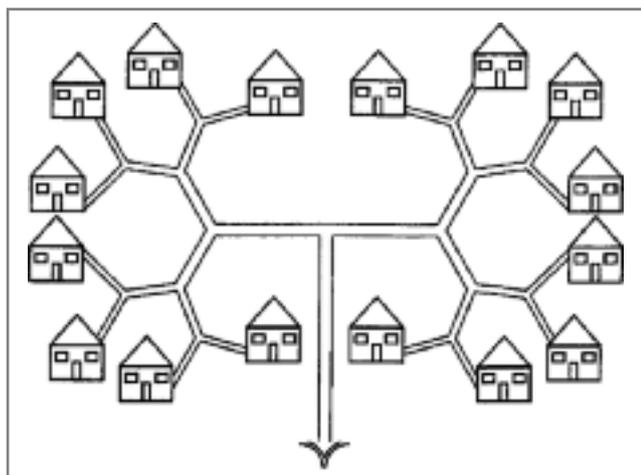
Инструкция: «Воспроизведите движения по заданной схеме: 1-2. Повторите эти движения 3 раза: 1-2-1-2-1-2».



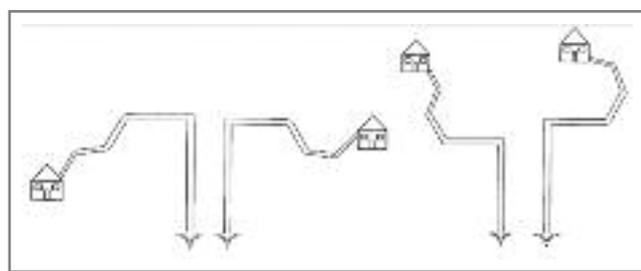
1. Кулак – ладонь. 2. Ладонь – кулак.

5. Планирование и программирование своих действий. Процедура: больному предлагается лабиринт. Лабиринт представляет собой схемы-дорожки, которые ведут к домикам. Задача больного – найти среди ряда предложенных домиков нужный домик. Искомый домик задан в образце.

Инструкция: «Перед вами полянка, на ней нарисованы дорожки и домики в конце каждой из них. Нужно правильно найти один домик и зачеркнуть его. Чтобы найти этот домик, надо посмотреть на образец».



ОБРАЗЕЦ



1 2 3 4

## Интеллектуальная функция

### 1. Установление причинно-следственной связи.

1.1. Выбор следствия какого-либо действия. Процедура: называем больному какое-либо существительное (имеющее предметное значение), затем действие, которое с ним можно совершить, и просим его озвучить результат этого действия. Таким образом, условно называем причину, а больной – следствие. При этом обязательно демонстрируем больному пример.

Инструкция: «Сейчас я вам буду называть причину, а вы скажите следствие, вытекающее из нее. Например: лекарство/принимаем лекарство – выздоровление/возникает выздоровление».

Лекарство/принимаем лекарство –

Вода/выпиваем воду –

Еда/принимаем пищу –

Газета/читаем газету, узнаем –

Аптека/идем в аптеку –

Магазин/идем в магазин –

Часы/смотрим на часы –

Термометр/берем градусник, измеряем –

Библиотека/идем в библиотеку –

Банк/идем в банк –

Телефон/набираем телефон –

Дверь/открываем дверь, входим –

1.2. Установление причины действия. Процедура: зачитываем больному пары фраз и просим дописать их. При этом обращаем внимание больного на союзные слова и учет сохранения семантики каждой заданной фразы.

Инструкция: «Прочитайте фразы, обратите внимание на союзные слова. Допишите фразы».

1.

1) Автобус остановился, несмотря на то что...

2) Поезд остановился, потому что...

2.

1) Пассажир опоздал на самолет, потому что...

2) Пассажир опоздал на самолет, хотя...

3.

1) Она отложила свою работу, хотя...

2) Она отложила свою работу, так как...

### 2. Решение логических задач разной степени сложности.

2.1. Простые логические задачи. Процедура: предлагаем больному решить логические задачи. Если больной ошибается, повторяем условие задачи.

Инструкция: «Ответьте на вопросы».

1. У Светланы есть сын Анатолий, муж Игорь и брат Владислав. Сколько у Светланы детей?

2. Термометр показывает +15 градусов. Сколько градусов покажут два таких термометра?

3. Дмитрий тратит на дорогу до офиса 35 мин. Сколько времени он потратит, если пойдет вместе с коллегой Андреем?

4. В парке было 8 скамеек. Три покрасили. Сколько скамеек стало в парке?

5. Батон разрезали на 3 части. Сколько сделали разрезов?

6. Что легче, 1 кг ваты или 1 кг железа?

7. Грузовик ехал в деревню. По дороге он встретил 4 легковые машины, которые ехали ему навстречу. Сколько машин ехало в деревню?

8. Два музыканта играли на рояле 2 часа. Сколько времени играл каждый музыкант?

9. Один шофер, выйдя из дома, не взял с собой водительские права. Проезжая часть дороги была с односторонним движением. Шофер двигался против движения, навстречу машинам. Однако ни сотрудник ГИБДД, ни полицейский, которых он повстречал на своем пути, не остановили и не оштрафовали его. Почему?

10. Что у человека с каждым годом увеличивается?

11. Сотрудник Иванов живет рядом с работой. На работу он регулярно ходит пешком. В целом дорога от дома до работы занимает 20 минут. За сколько минут эту же дорогу пройдут 3 новых стажера данного офиса фирмы?

12. В отеле 7 этажей. На первом разместились 4 человека, на каждом последующем – на 2 больше, чем на предыдущем. На каком этаже отеля чаще всего вызывают лифт?

13. В коробке 25 кокосовых орехов. Обезьяна стащила все орехи, кроме 17. Сколько орехов осталось в коробке?

14. К вам пришли гости, а в холодильнике лежит различная еда: тушеная говядина, овощное рагу, квашеная капуста, торт. Кроме всего прочего в холодильнике хранятся бутылка лимонада, пакет с ананасовым соком и бутылка минеральной воды. Что вы откроете в первую очередь?

15. Мужчина ехал в машине. Фары он не включил, луны тоже не было видно, фонари вдоль дороги не светили. Перед машиной дорогу стала переходить старушка, но водитель вовремя затормозил и аварии не произошло. Как ему удалось разглядеть старушку?

16. Вечером мы мечтаем, чтобы утром он заработал, а когда утром просыпаемся, только и думаем о том, как бы он отключился.

17. Вы опередили спортсмена, который занимал вторую позицию. Теперь он стал третьим. А какую позицию занимаете вы?

18. У Абдуллы было 15 баранов. Всех, кроме 14, он продал. Сколько баранов осталось у Абдуллы?

19. Шла бабка в Москву, навстречу ей три старика, у стариков – по мешку, а в каждом мешке – по коту. Сколько всего шло в Москву?

20. Несла бабка на базар корзину, а в ней сто яиц. Вдруг дно упало. Сколько осталось в корзине яиц?

Ответы:

1. Один.

2. Пятнадцать.

3. 10 минут.

4. 8 скамеек.

5. Два.

6. Одинаково.
7. Одна.
8. Два часа.
9. Шофер шел пешком.
10. Возраст.
11. За 20 минут.
12. На первом.
13. Осталось 17 орехов.
14. Холодильник.
15. Был день.
16. Будильник.
17. Вторую.
18. Четырнадцать.
19. Только бабка шла в Москву, а старики шли в другую сторону.
20. Ни одного не осталось: ведь дно упало.

## 2.2. Усложненные логические задачи. Процедура проведения стандартная.

Инструкция: «Ответьте на вопросы».

1. Два садовника сажали деревья, а еще один сажал цветы. Что сажал Борис, если Константин с Владимиром и Владимир с Борисом сажали разные растения?
2. Двое сотрудников жили на одной улице, а двое – на другой. Где жили Петр и Николай, если Олег с Петром и Андрей с Петром жили на разных улицах?
3. В ансамбле две девушки играли на пианино, одна – на скрипке и одна – на гитаре. Юлия играла на гитаре, Александра с Анной и Марина с Александрой играли на разных инструментах, а Анна с Юлией и Марина с Юлией тоже играли на разных инструментах. Кто на чем играл?
4. Отца одного человека зовут Николай Петрович, а сына – Алексей Владимирович. Как зовут этого человека?
5. Беседуют трое друзей: Степанов, Иванов, Петров. Ваня сказал Степанову: «Один из нас Иван, другой – Петр, третий – Степан, но ни у кого имя не соответствует фамилии». Как звали каждого друга?

Ответы:

1. Борис сажал дерево.
2. Петр и Николай жили на одной улице.
3. Александра – скрипка, Анна, Марина – пианино.
4. Владимир Николаевич.
5. Степанов Петя, Иванов Степан, Петров Иван.

## 2.3. Логические задачи для развития произвольного внимания. Процедура проведения стандартная.

Инструкция: «Решите задачи».

1. Благоустройство города.

На улицах города проводился опрос населения. Спрашивали, как, по мнению местных жителей, лучше благоустроить данный город. Профессор Крюков глубоко задумался над смыслом заданного ему вопроса, после чего дал развернутый ответ. Студент Иванов только что сдавал экзамен по математическому анализу, поэтому он был удивлен данным вопросом. Безработный Сундуков отреагировал на вопрос с присущим ему безразличием.

Подпишите фамилию каждого из героев на представленных ниже картинках.



1

2

3

## 2. Образование.

Все сотрудники ООО «Росконсалдинг» имеют высшее юридическое образование. В.В.Петров – сотрудник данного учреждения.

Вопрос: какое образование у В.В.Петрова?

3. Педали велосипеда.

Обычно взрослые люди, спортсмены, ездят на двухколесном велосипеде. Трехколесный велосипед используют дети либо лица, не занимающиеся спортом.

Вопрос: сколько педалей у обычного трехколесного велосипеда? Ответьте на вопрос, выбрав один из предложенных вариантов.

Две Четыре Три

4. Календарные дни.

Вопрос: сколько месяцев в году имеют 28 дней? Ответьте на вопрос, выбрав один из предложенных вам вариантов.

Один Одиннадцать Двенадцать

5. Желток.

Как правильно говорить: «не вижу белый желток» или «не вижу белого желтка»?

6. Имя брата.

Ваш новый сосед вам представляется: «Добрый день. Меня зовут Миша». После представления он задает вам загадку: «У моей сестры только один брат. Как зовут брата моей сестры?»

7. Три одноклассника.

Встретились однажды три одноклассника, которые давно окончили школу: менеджер Белов, автослесарь Чернов и учитель Рыжов:

– Надо же, мы столько лет учились вместе, а я только сейчас заметил, что у одного из нас черные волосы, второй блондин, а третий рыжий, но ни у одного цвет волос не совпадает с фамилией, – сказал черноволосый.

– А ведь верно, – сказа менеджер Белов.

Вопрос: какой цвет волос у учителя?

8. Погода.

На севере Европы существует такие районы, в которых присутствует теплый, но влажный климат. Там часто идут дожди.

Вопрос: если в 12 ч ночи часто идут дожди, то можно ли ожидать, что через 72 ч будет солнечная погода?

9. Портрет.

Один джентльмен, показывая своему другу портрет, нарисованный по его заказу известным художником, сказал: «У меня нет ни сестер, ни братьев, но отец этого человека – сын моего отца». Кто изображен на портрете?

10. Родственники.

Идут рядом два человека, один из них – отец сына другого. Как такое может быть?

11. Борода.

Один человек может сбривать бороду десятком раз на дню, но при этом он все равно сам продолжает ходить с бородой.

Вопрос: как такое возможно?

12. Колесо.

Меняя колесо своей машины, один человек уронил все четыре гайки крепления в решетку канализационного стока, откуда достать их было невозможно. Он уже решил, что застрял здесь надолго, но проходивший мимо мужчина подсказал ему дельную мысль, которая позволила человеку поехать дальше до ближайшего гаража.

Вопрос: в чем заключалась идея прохожего мужчины? Что он посоветовал сделать герою?

13. Уточнение.

В свое время городской глава Глазунов телеграфировал председателю санитарной комиссии, находившемуся в отъезде: «Холера идет на убыль. Буду рад, если петербуржцы наконец передохнут». В ответной телеграмме председатель потребовал уточнения. А какого именно?

## 14. Осины.

Росли четыре осины, на каждой по четыре большие ветки. На каждой большой ветке было по четыре маленькие ветки, на каждой маленькой ветке было по четыре яблока. Сколько всего яблок?

## 15. Шарики и карты.

У фокусника 2 мешочка: в одном находятся только карты, а в другом – только шарики. Каждый из мешков подписан: один с картами – верно, другой с шариками – заведомо ложно. На одном написано: «В этом мешке нет шариков»; на другом – «Шарики и карты лежат здесь». В каком мешочке карты?

## 16. Посуда.

Хозяйка пригласила к себе гостей. После ужина она поставила на стол две хрустальные вазы: одна была доверху наполнена различными конфетами, а другая была заполнена фруктами. Почему гости могли брать и есть конфеты только из одной вазы?

## 17. Дни.

Попробуйте назвать пять дней подряд, не используя названий дней недели или чисел.

## 18. Пальцы.

Один курсант военного училища написал о себе следующие строки: «У меня пальцев двадцать пять на одной руке, столько же на другой, по пять пальцев на каждой ноге». Как это может быть?

## 19. Цена альбома.

Определите, сколько стоит альбом для фотографий, если этот альбом стоит 100 рублей плюс другая половина альбома?

## 20. Фанат.

Один фанат заявляет, что он может назвать точный счет каждой баскетбольной игры до ее начала. И он всегда точно называет. Как такое возможно?

## 21. Ресторан.

Один человек стоит рядом с входом в ресторан. Вот выходит из ресторана мужчина и говорит этому человеку: «Тут прекрасно готовят». Далее через 5 минут из ресторана выходит женщина-вегетарианка и говорит этому человеку: «Я ничего не съела, потому что ничего съедобного не нашла». Человек совсем запутался и не понимает, сможет ли он сам съесть что-либо в данном ресторане, если он любит и рыбу, и мясо?

## 22. Боксер.

Один боксер ел только сухой корм, но умудрился выиграть чемпионат мира, при этом все призовые забрал его хозяин. Как такое возможно?

## 23. Разные ответы.

На какой вопрос, задаваемый вами людям в течение всего дня, вы каждый раз будете получать разные ответы?

## 24. Что давить?

Представьте себе, что вы едете на спортивном автомобиле на большой скорости по горному серпантину (т.е. узкой извилистой дороге с обрывами). Вдруг на вашем пути оказалось два животных: чуть левее кошка, а правее – собака. Вправо от них свернуть нельзя – скалы, влево тоже нельзя – обрыв. Вопрос: что надо давить?

## 25. Работа.

Сидят двое на лавочке и обсуждают работу третьего. Один говорит: «Ему все время не хватает кислорода, для работы нужны баллон, спецодежда и маска. При этом он регулярно чувствует внешнее давление». Второй отвечает: «Зато он всегда в движении и перед ним открывается иной мир, который нам не виден».

Кем работает третий?

Ответы:

- 1 – Иванов; 2 – Крюков; 3 – Сундуков.
2. Высшее юридическое.
3. Две педали.
4. Двенадцать месяцев.
5. Желток не может быть белым.

## 6. Миша.

7. У учителя черные волосы. Менеджер Белов разговаривал с черноволосым товарищем, значит, у него точно не черные волосы. Тогда черноволосый один из двух – Чернов или Рыжов. Однако мы знаем, что цвет волос не совпадает с фамилией, следовательно, Чернов не может быть черноволосым, а значит, черноволосый – Рыжов. Следовательно, у учителя черные волосы.

8. Нет. Через 72 ч снова будет полночь, поэтому опять будет дождь.

9. На портрете изображен сын этого лица. Объяснение: у человека нет сестер и братьев, значит, сын его отца – он сам.

10. Это идут отец и мать. Раз один из них приходится отцом сына другого, значит, они оба являются родителями одного и того же лица. Следовательно, перед нами отец и мать.

11. Человек брадобрый. Для того чтобы выросла борода, нужно как минимум трое суток. Если он несколько раз в течение дня сбривает бороду, но при этом умудряется сам ходить с бородой, то он сбривает бороду не себе, а кому-то другому.

12. Мужчина посоветовал отвернуть по одной гайке с каждого из 3 колес и закрепить ими 4-е колесо. В итоге все 4 колеса стали прочно закреплены на 3 гайках. Сделав это, человек сможет доехать до ближайшего гаража.

13. Уточнение было следующего характера: на какой именно гласной в последнем слове необходимо ставить ударение?

14. Нисколько. Яблоки на осине не растут.

15. В первом мешочке.

16. Потому что другая ваза была заполнена фруктами.

17. Позавчера, вчера, сегодня, завтра, послезавтра.

18. Просто курсант военного училища забыл поставить двоеточие между словами: «...у меня пальцев двадцать пять на одной руке...».

19. Альбом для фотографий стоит 200 рублей. Из слов задания: «100 рублей плюс другая половина альбома...» можно сделать вывод, что половина альбома по стоимости равна 100 рублям. Следовательно, весь альбом стоит 200 рублей.

20. До начала игры счет всегда 0:0, что легко предсказуемо.

21. Да, он сможет съесть мясо.

22. Боксер – это собака, выигравшая чемпионат мира на выставке.

23. На вопрос: «Сколько сейчас времени?»

24. Тормоз.

25. Водолазом.

2.4. Сложные логические задачи. Процедура: предлагаем больному решить логические задачки. Если больной ошибается, комментируем его ответ и повторяем задачу.

Инструкция: «Решите задачи. Будьте внимательны, некоторые из них могут иметь несколько вариантов правильных ответов».

1. Шли по улице два отца, два сына и дед с внуком. Видят, мороженое продают. Сколько порций им надо купить, чтоб каждому по одной было?
2. Иван Петрович – отец Нины Ивановны, а Катя – дочь Нины Ивановны. Кем приходится Катя Ивану Петровичу?
3. Возможно ли такое предложение: «Ты мне сын, но я тебе не отец»?
4. В семье несколько детей. Один ребенок говорит, что у него есть брат и сестра. Другой ребенок говорит, что у него нет сестры. Сколько в семье детей? Сколько мальчиков и сколько девочек?
5. Иванова спросили, кто изображен на портрете в его комнате. Иванов ответил: «Отец изображенного на картине лица является сыном того, кто это говорит». Чей это портрет?

6. Света, Марина, Андрей, Кирилл и Юра держат домашних животных. У каждого либо кошка, либо собака, либо попугай. Девочки не держат собак, а мальчики – попугаев. У Светы нет кошки. У Светы и Марины разные животные. У Марины и Андрея – одинаковые. У Андрея и Кирилла – разные. У Кирилла и Юры – одинаковые. Какие животные у каждого?
7. В бутылке, стакане, кувшине и банке находятся молоко, лимонад, квас и вода. Известно, что вода и молоко не в бутылке. Лимонад стоит между кувшином и квасом. В банке не лимонад и не вода. Стакан стоит между банкой и молоком. В каком сосуде находится каждая из жидкостей?
8. Алеша, Боря и Гриша нашли в земле сосуд. Каждый из них высказал по два предположения.  
Алеша: «Это сосуд греческий, V в.».  
Боря: «Это сосуд финикийский, III в.».  
Гриша: «Это сосуд не греческий, IV в.».  
Учитель истории сказал ребятам, что каждый из них прав только в одном из двух своих предположений. Где и в каком веке был изготовлен сосуд?
9. Перед вами три мешочка с золотом, каждая золотая монета весит по 100 г. В одном из них фальшивое золото. Фальшивая золотая монета весит на 5 г больше. Как определить, в каком мешочке фальшивое золото, если на весах его можно взвесить только один раз?
10. Семь милиционеров одного участка дежурят в своем районе по очереди всю неделю. Каждый по одному вечеру. Андрей дежурит на следующий день после Сергея. Борис дежурит на два дня раньше, чем Григорий. Дима дежурит через два дня после того дня, который предшествует дежурству Евгения. День дежурства Федора, который приходится на четверг, находится как раз посередине между днями дежурства Бориса и Сергея. Кто в какой день дежурит?

Ответы:

1. Возможны два варианта: 3 и 6 порций; приходится внучкой.
2. Внучка.
3. Мать.
4. Трое: два мальчика и девочка.
5. Внука.
6. У Светы – попугай, у Марины – кошка, у Андрея – кошка, у Кирилла – собака, у Юры – собака.
7. Молоко в кувшине, лимонад в бутылке, квас в банке, вода в стакане.
8. Сосуд финикийский V в.
9. Взвесить два мешка и сравнить их вес либо взять из каждого по-разному количеству монет: 1 – из первого, 2 – из второго, 3 – из третьего. Исходя из того, на сколько граммов больше покажут весы, определить, где фальшивка (на 5 г – в первом, на 10 г – во втором, на 15 г – в третьем).
10. Андрей – воскресенье, Евгений – понедельник, Борис – вторник, Дима – среда, Федор – четверг, Григорий – пятница, Сергей – суббота.

### 3. Нахождение логических ошибок.

Процедура: предлагаем больному фразы, содержащие логические ошибки. Задача больного – выявить эти ошибки и исправить их. Если больной ошибается в ответе, специалист помогает ему наводящими вопросами.

Инструкция: «Сейчас я прочитаю вам фразы, скажите, что в них неправильно».

1. Я плохо вижу то, что ты мне показываешь, – я близорук. Мне нужно отойти подальше, чтобы лучше увидеть.
2. Вчера во время нашей прогулки была очень скверная погода, сегодня очень хорошая. Не перенести ли нам поэтому вчерашнюю прогулку на сегодня?
3. Один гражданин написал письмо своему другу и закончил его следующими словами: «Если это письмо не

попадет к тебе, сообщи мне об этом немедленно, чтобы я мог сделать запрос в почтамте».

4. Мать разделила пирожное пополам и отдала своему младшему сыну больший кусок.
5. Ветер подгонял путешественника, так что он легко продвигался вперед. К сожалению, навстречу ему надвинулось большое облако пыли, так что он едва мог различить дорогу.
6. Володя сказал, что он не пойдет в воду, пока не научится плавать.
7. Владимир сказал Анатолию, что успеет к началу матча, который начнется через 20 мин, если выйдет из дома через полчаса.
8. Один гражданин сказал другому: «Я больше всего люблю гулять совершенно один, и ты тоже. Как мы прекрасно подходим друг другу для нашей одинокой прогулки».
9. Одного человека зовут Петр Николаевич, его сына – Алексей Владимирович, а его отца – Николай Петрович. Может ли так быть?
10. Галина Васильевна просила поливать цветы, потому что они уже засохли.

### Восстановление логичности и целенаправленности суждений

1. Интерпретация пословиц. Процедура: читаем больному пословицу, а затем предлагаем на выбор несколько вариантов ее интерпретации.

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

1. Семь раз отмерь, а один раз отрежь.
  - Если сам отрезал неправильно, то не следует винить ножницы.
  - Прежде чем сделать, надо хорошо подумать.
  - Продавец отмерил 7 м ткани и отрезал кусок.
2. Лучше меньше, да лучше.
  - Одну хорошую книгу прочесть полезней, чем семь плохих.
  - Один вкусный пирог стоит десяти невкусных.
  - Меньше сделаешь, больше времени будет для отдыха.
3. Поспешись – людей насмешишь.
  - Клоун смешит людей.
  - Чтобы сделать работу лучше, надо о ней хорошо подумать.
  - Торопливость может привести к нелепым результатам.
4. Нечего на зеркало пенять, коли рожа крива.
  - Не стоит кивать на обстоятельства, если дело в тебе самом.
  - Хорошее качество зеркала зависит не от рамы, а от самого стекла.
  - Зеркало висит криво.
  - Не в свои сани не садись.
  - Если не знаешь дело, не берись за него.
  - Зимой ездят на санях, а летом на телеге.
  - Езди только на своих санях.
6. Сделал дело – гуляй смело.
  - Если выполнил работу хорошо, можешь спокойно отдохнуть.
  - Иван Петрович вышел на прогулку.
  - Ходи гулять каждые два часа.
7. Умелые руки не знают и скуки.
  - Петр Иванович никогда не скучает.
  - Знаешь и любишь свое дело, значит, умеешь трудиться.
  - Нечего отдыхать, пока не наступил обеденный перерыв.
2. Составление развернутой фразы. Процедура: больному предлагаются схема предложения и союзные слова. Задача пациента – составить развернутые фразы, используя предлагаемые союзные слова.
 

Инструкция: «Посмотрите на эти союзные слова. Составьте с помощью них развернутые фразы».

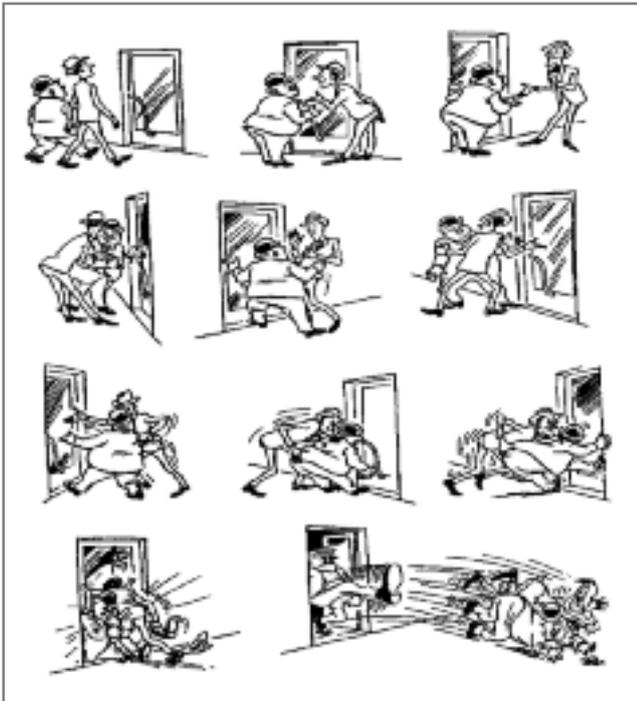
..., потому что...  
 ..., что...  
 ..., когда...  
 ..., откуда...  
 ..., тогда как...  
 ... о том, что...  
 ..., который...  
 ..., где...  
 ..., так как...

3. Дописывание предложений с целью структурирования речевого высказывания. Процедура: больному предлагаются незавершенные сложноподчиненные предложения. Задача больного – закончить каждое предложение так, чтобы конец и начало устанавливали между собой причинно-следственную связь событий.

Инструкция: «Закончите фразы».

Оля пошла в кино, потому что...  
 Оля пошла в кино, хотя...  
 Поезд остановился, несмотря на то что...  
 Поезд остановился, потому что...  
 Пассажир успел сесть в автобус, так как...  
 Пассажир успел сесть в автобус, несмотря на то что...  
 Успела на собрание жильцов кооператива, так как...  
 Поздоровался со всеми присутствующими, когда...  
 Не стал отвечать на вопрос, потому что...  
 Попросил немедленно себя разбудить после того, как...  
 Позвал на помощь, потому что...  
 Вышел на прогулку, несмотря на то что...  
 Перевел стрелки часов, потому что...  
 Вызвал такси, когда понял, что...  
 Если мне все-таки сделают замечание, то...  
 Она согласилась мне помогать, хотя...  
 Муж и жена продолжали ссориться, несмотря на то что...

4. Составление истории по серии сюжетных картинок. Процедура: больному предлагается рассмотреть сюжетные картинки Х.Бидструпа и составить по ним развернутый рассказ.



Инструкция: «Посмотрите на эти картинки. Составьте по ним рассказ».

5. Соотнесение пословиц, метафор и фраз. Процедура: больному предлагаются метафоры, пословицы и фразы. Задача больного – соотнести образец (метафоры и пословицы) с фразами, т.е. определить правильное объяснение для каждой метафоры или пословицы.

Инструкция: «Соотнесите предложенные вам метафоры и пословицы с вариантами, предложенными ниже. Найдите правильное объяснение для каждого выражения».

Метафоры:

- Золотая голова.
- Железный характер.
- Зубастый парень.
- Глухая ночь.

Фразы:

1. Умная голова.
2. Художник сделал статуэтку с позолоченной головой.
3. Золото ярче железа.
4. Человек высек на скале сердце.
5. Сильный характер.
6. Железо тверже меди.
7. Железная дорога.
8. Мальчик наелся сладостей и заболел.
9. Злой человек.
10. Его укусила ядовитая змея.
11. Черствое сердце.
12. Он всегда с камнем за пазухой.
13. Больной вместо лекарства глотнул яд.
14. У Иванова были крепкие и здоровые зубы.

Пословицы:

- Куй железо, пока горячо.
- Цыплят по осени считают.
- Нечего на зеркало пенять, коли рожа крива.
- Не красна изба углами, а красна пирогами.
- Лучше меньше, да лучше.
- Взялся за гуж, не говори, что не дюж.
- Тише едешь, дальше будешь.
- Не в свои сани не садись.
- Не все то золото, что блестит.
- Семь раз отмерь, а один раз отрежь.

Фразы:

1. Материал разрезают ножницами.
2. Зимой ездят на санях, а летом на телеге.
3. Каждое утро овец выгоняют в деревню.
4. Не всегда то, что нам кажется хорошим, действительно хорошо.
5. Нельзя питаться одними пирогами, надо есть и ржаной хлеб.
6. Если сам отрезал неправильно, то не следует винить ножницы.
7. Цыплята вырастают к осени.
8. О деле судят по результатам.
9. Одну хорошую книгу прочесть полезнее, чем семь плохих.
10. Если не знаешь дела, не берись за него.
11. Мастер, который работает не торопясь, часто успева-ет больше, чем тот, который торопится.
12. Чтобы сделать работу лучше, надо о ней хорошо по-думать.
13. Хорошее качество зеркала зависит не от рамы, а от самого стекла.
14. Если уж поехал куда-либо, то с полдороги возвра-щаться поздно.

## Абстрактное мышление

### 1. Ситуативная абстракция.

1.1. Процедура: предлагаем больному перегруппировать несколько слов, объединяя по какому-либо признаку, чтобы облегчить запоминание, а потом придумать историю, которая свела бы их вместе.

Инструкция: «Посмотрите внимательно на эти слова, подумайте, как их можно объединить между собой. За-кройте слова, придумайте и расскажите историю, при этом постарайтесь использовать данные слова».

- 1) пчеловод лукошко пчела колокольчик ромашка воздух солнце вода
- 2) актер спектакль конфуз текст суфлер опоздать смех зрители
- 3) продавец магазин товар база дата витрина покупатель претензия
- 4) водитель машина пассажир дорога пробка самолет посадка задержка

1.2. Процедура: предлагаем больному объединить между собой несколько слов в конкретную историю. При этом два слова написаны не в привычном горизонтальном направлении, а расположены вертикально.

Инструкция: «Посмотрите внимательно на схему. На ней представлены различные слова-наименования. Придумайте историю, связывающую их между собой».

аптека	день	р	л
поликлиника		е	е
терапевт	давление	ц	к
кабинет	утро	е	а
		п	р
		т	с
			т
			в
			о

магазин	день	в	п
прогулка		о	р
соседка		д	о
встреча	касса	а	д
			у
			к
			т
			ы

2. Конкретизация абстрактного понятия. Процедура: больному предлагается ряд слов. Каждое из данных слов больной должен представить в некоем абстрактном образе и назвать соответствующую ассоциацию.

Инструкция: «Найдите конкретные зрительные образы, которые могут ассоциироваться с каждым из приведенных ниже слов, например любовь/сердце и т.д.».

лето жизнь свобода танец справедливость нежность  
 время зима жара обед скорость виновность бедность  
 терпение скука надежда счастье любовь

3. Сравнение понятий. Процедура: больному предлагаются пары слов, объединенные каким-либо общим смыслом. Больной должен их сравнить и выявить отличия между ними.

Инструкция: «Сравните между собой данные пары слов. Найдите их отличия».

Утро – вечер Корова – лошадь  
 Лыжи – коньки Трамвай – автобус  
 Дождь – снег Поезд – самолет  
 Обман – ошибка Яблоко – вишня  
 Волк – заяц Молоко – вода  
 Золото – серебро Очки – лупа

Дуб – береза Голод – жажда  
 Сказка – песня Картина – портрет

### Заключение

Реабилитационная программа была разработана в МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, под руководством д.м.н., профессора С.В. Котова. Ее внедрение в клиническую практику доказало, что учет первичного звена, лежащего в основе когнитивного дефицита (отнесение к одной из двух выделенных клинических групп), помог адаптировать реабилитационную программу. В результате мы (Щербакова М.М., Котов С.В.) смогли повысить процент обратимости КН до 76–83% (при легкой и умеренной степенях тяжести).

### Литература/References

1. Вахнина Н.В. Когнитивные нарушения и их лечение у больных с артериальной гипертензией. 2015. <http://www.remedium.ru/doctor/psychiatry/detail.php?ID=66106> / Vakhnina N.V. Kognitivnye narusheniia i ikh lechenie u bol'nykh s arterial'noi gipertenziei. 2015. <http://www.remedium.ru/doctor/psychiatry/detail.php?ID=66106> [in Russian]
2. Гамезо М.В., Домашенко И.А. Атлас по психологии. М., 2001. / Gamezo M.V., Domashenko I.A. Atlas po psikhologii. M., 2001. [in Russian]
3. Гиппенрейтер Ю.Б. Психология ощущений и восприятия. Хрестоматия по психологии. Изд. 2-е, испр. и доп. М.: ЧеРо, 2002. / Gippenreiter Ju.B. Psikhologiya oshchushchenii i vospriatiia. Khrestomatia po psikhologii. Izd. 2-e, ispr. i dop. M.: CheRo, 2002. [in Russian]
4. Захаров В.В. Когнитивные нарушения в неврологической практике. Трудный пациент. 2005. / Zakharov V.V. Kognitivnye narusheniia v neurologicheskoi praktike. Trudnyi patsient. 2005. [in Russian]
5. Кадыков А.С., Черникова Л.А., Шахпаронова Н.В. Реабилитация неврологических больных. М.: МЕДпресс-информ, 2009. / Kadykov A.S., Chernikova L.A., Shakhparonova N.V. Reabilitatsiia neurologicheskikh bol'nykh. M.: MEDpress-inform, 2009. [in Russian]
6. Лурья А.Р. Высшие корковые функции человека. СПб.: Питер, 2008; с. 624. / Lurii A.R. Vysshie korkovye funktsii cheloveka. SPb.: Piter, 2008; s. 624. [in Russian]
7. Парфенов В.А., Старчина Ю.А. Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией и их лечение. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2011; 1: 27–33. / Parfenov V.A., Starchina Ju.A. Kognitivnye narusheniia u patsientov s arterial'noi gipertenziei i ikh lechenie. Nevrologiia, neiropsikhiatriia, psikhosomatika. 2011; 1: 27–33. [in Russian]
8. Соловьева Э.Ю. Лечение когнитивных расстройств у больных с хронической ишемией мозга. Consilium Medicum. 2017; 19 (2.2): 7–12. / Soloveva E.Yu. Treatment of cognitive disorders in patients with chronic cerebral ischemia. Consilium Medicum. 2017; 19 (2.2): 7–12. [in Russian]
9. Старчина Ю.А., Парфенов В.А., Чазова И.Е. и др. Когнитивные расстройства у пациентов с артериальной гипертензией. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2008; 4: 19–23. / Starchina Ju.A., Parfenov V.A., Chazova I.E. i dr. Kognitivnye rasstroistva u patsientov s arterial'noi gipertenziei. Zhurn. nevrologii i psikhiatrii im. S.S.Korsakova. 2008; 4: 19–23. [in Russian]
10. Цветкова Л.С. Нейропсихология счета, письма и чтения: нарушение и восстановление. М.: Юрист, 1997. / Tsvetkova L.S. Neiropsikhologiia scheta, pis'ma i chteniia: narushenie i vosstanovlenie. M.: Iurist, 1997. [in Russian]
11. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и др. Деменции. Руководство для врачей. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2011. / Iakhno N.N., Zakharov V.V., Lokshina A.B. i dr. Dementsii. Rukovodstvo dlia vrachei. 3-e izd. M.: MEDpress-inform, 2011. [in Russian]

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Щербакова Мария Михайловна – логопед высшей категории, специальный психолог, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского. E-mail: mmsch@mail.ru

# Использование цитиколина у пациентов с нарушением двигательных функций после инсульта

Е.А.Кольцова<sup>✉</sup>, Е.А.Петрова, Л.В.Стаховская

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

<sup>✉</sup>koltsovaevgenia@rambler.ru

Обзор посвящен применению препарата цитиколин в комплексе лечебно-реабилитационных мероприятий у больных с острым ишемическим инсультом. Приведены результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований влияния цитиколина на ишемию и гипоксию мозга. Освещены основные фармакологические свойства цитиколина, обладающего комплексным нейропротекторным действием. Приводятся данные о новейших многоцентровых плацебо-контролируемых испытаниях препарата при остром инсульте. Обсуждаются базисные принципы успешной нейрореабилитации при инсульте – раннее начало, непрерывность, преемственность, мультидисциплинарный организационный подход, комбинирование реабилитационных мероприятий и медикаментозной поддержки нейропластичности.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, нейропротекция, репаративная терапия, цитиколин, реабилитация.

**Для цитирования:** Кольцова Е.А., Петрова Е.А., Стаховская Л.В. Использование цитиколина у пациентов с нарушением двигательных функций после инсульта. Consilium Medicum. 2018; 20 (2): 41–44. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.2.41-44

## Review

### The use of citicoline in patients with impaired motor function after a stroke

Е.А.Koltsova<sup>✉</sup>, Е.А.Petrova, L.V.Stakhovskaya

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

<sup>✉</sup>koltsovaevgenia@rambler.ru

#### Abstract

The review is devoted to the use of the drug citicoline in a complex of therapeutic and rehabilitation measures in patients with acute ischemic stroke. The results of numerous experimental and clinical studies of the effect of citicoline on ischemia and brain hypoxia are also presented. The main pharmacological properties of citicoline, which has a complex neuroprotective effect, are described, just as the data on the newest multicenter placebo-controlled trials of the drug in acute stroke, that is also presented. The basic principles of successful neurorehabilitation after a stroke – early onset, continuity, continuity, multidisciplinary organizational approach, combination of rehabilitation measures and drug support of neuroplasticity are discussed as well.

**Key words:** ischemic stroke, neuroprotection, reparative therapy, citicoline, rehabilitation.

**For citation:** Koltsova E.A., Petrova E.A., Stakhovskaya L.V. The use of citicoline in patients with impaired motor function after a stroke. Consilium Medicum. 2018; 20 (2): 41–44. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.2.41-44

Совершенствование оказания помощи в период постинсультной реабилитации является одной из наиболее актуальных научно-практических задач современной медицины. Следствием инсульта являются стойкая инвалидизация больных, значительное снижение социального и бытового функционирования.

С точки зрения общей патофизиологии изменения в нервной системе при инсульте включают в себя два рода явлений: повреждение морфологических структур с нарушением функциональных связей, возникновение новых, патологических по характеру и результатам деятельности интеграций – патологических систем.

Стратегией восстановительной терапии является ликвидация или уменьшение активности патологических систем, которые служат патофизиологическим базисом формирования стойких неврологических синдромов [1]. Цель эта, по данным Г.Н.Крыжановского [2], может быть достигнута подавлением патологических детерминант, дестабилизацией патологической системы и активацией антисистем. Механизмом восстановления нарушенных функций является «растормаживание» функционально неактивных нервных элементов, в том числе – исчезновение отека, улучшение метаболизма нейронов и восстановление деятельности синапсов на фоне нормализации кровотока. Другим механизмом восстановления является компенсация, которая обеспечивается пластичностью ткани мозга с формированием ранее неактивных путей и образованием новых синаптических связей [3].

Согласно эпидемиологическим данным, частота развития двигательных нарушений после инсульта варьирует от 30 до 80% [1]. Одна из ведущих проблем, приводящих к инвалидизации вследствие очагового повреждения центральной нервной системы, – это формирование спастического пареза. Спастический парез сочетает в себе невозможность совершения полноценного активного движения с укорочением мягких тканей и мышечной гиперактивностью. При инсульте нарушения, сопровождающие центральные парезы (спастичность, контрактуры, болевой синдром), формируются, как правило, к 3–4-й неделе заболевания [1], что и определяет необходимость раннего применения методов, препятствующих их развитию, т.е. реабилитационное лечение следует начинать до образования устойчивых патологических состояний и систем.

Достижения современной неврологии в области диагностики и лечения острых нарушений мозгового кровообращения, реализованные в медицинской практике в виде системы быстрой поэтапной помощи больным с инсультом, позволяют существенно улучшить исходы заболевания. Мировой опыт показывает, что наиболее эффективной организацией помощи пациентам с инсультом является комбинирование блока интенсивной терапии, блока реабилитации и медикаментозной поддержки нейропластичности [1].

Система оказания медицинской помощи пациентам, перенесшим инсульт, должна обязательно включать 3 этапа медицинской реабилитации, начиная с отделений реани-

мации, неврологических отделений, реабилитационных коек стационаров и продолжая весь комплекс терапевтических мероприятий на амбулаторно-поликлиническом этапе на основе мульти- и междисциплинарного подходов на протяжении длительного периода времени.

Базисными принципами успешной нейрореабилитации являются: раннее начало, непрерывность, преемственность на всех этапах ее проведения и мультидисциплинарный организационный подход.

Острая фаза заболевания определяет необходимость продолжения медикаментозной терапии с соблюдением этапности и преемственности из блока интенсивной терапии. Уже в блоке интенсивной терапии могут быть начаты: лечение положением, дыхательная гимнастика, оценка и коррекция расстройств глотания, пассивная и пассивно-активная гимнастика, а также начальные этапы вертикализации больных. В полном объеме ранняя реабилитация проводится в условиях специализированных палат, куда больные переводятся из блока интенсивной терапии.

Основой ранней двигательной реабилитации является онтогенетическая кинезотерапия, которая решает задачи моделирования физиологического иерархического контроля двигательных функций со стороны нервной системы. Она основана на воспроизведении в своих методах последовательности формирования движений ребенка, а в обучении бытовым навыкам – использование физиологических синергий. Все это позволяет больному как бы заново пройти онтогенетический процесс становления моторики.

Для восстановления и тренировки сложных двигательных актов (ходьба, равновесие) и тонкой моторики руки применяются методы функционального биоуправления [4] и роботизированной механотерапии, построенные на принципе биологической обратной связи.

Следует отметить, что на протяжении всего лечения методами кинезотерапии и лечебной физкультурой необходимо вести контроль за изменением функционального состояния больного и за его реакцией на предлагаемые физические нагрузки.

В реабилитационные стратегии, используемые специалистами, вовлеченными в процесс медицинской реабилитации пациентов с центральными парезами, должны быть включены лекарственные средства и реабилитационные методики, отличающиеся среди большого количества имеющихся в настоящее время способов лечения с высокой степенью доказанной эффективности и безопасности.

В многоцентровом исследовании AVERT (A Very Early Rehabilitation Trial for Stroke, 2006) с применением методов доказательной медицины было установлено, что проведение самой ранней реабилитации (в первые 14 дней с момента инсульта) способствует снижению уровня инвалидизации, снижению смертности в первые 3 мес с момента инсульта, уменьшению зависимости от окружающих, уменьшению частоты и выраженности осложнений и побочных явлений, улучшению качества жизни больных к концу 1-го года с момента инсульта.

Огромное значение для ускорения восстановления нарушенных функций имеет регенераторно-репаративная терапия с использованием препаратов, обладающих нейротрофическими и модуляторными свойствами, улучшающих пластичность нервной ткани, образование новых ассоциативных связей, нормализующих метаболические процессы в периферической и центральной нервной системе.

Патогенетическим воздействием на ключевые звенья процессов восстановления нервных клеток обладает препарат цитиколин, эффективность которого доказана многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями и публикациями [5–10]. Благодаря своим фармакологическим свойствам и клиническим возможностям цитиколин является уникальным препаратом нейропро-

тектором, применяющимся при лечении заболеваний, сопровождающихся повреждением нейронов ишемического, травматического или дегенеративного характера [9, 10].

Цитиколин служит донором холина для синтеза ацетилхолина. Препарат является незаменимым предшественником фосфатидилхолина (лецитина) – основного структурного компонента всех клеточных мембран, включая нейрональные мембраны. Мембраностабилизирующее действие препарата – одно из основных в условиях церебральной ишемии. Цитиколин также угнетает синтез фосфолипазы А<sub>2</sub>, уменьшая накопление свободных жирных кислот, восстанавливает функционирование Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-аденозинтрифосфатазы, усиливает активность антиоксидантных систем, препятствует процессам окислительного стресса и апоптоза, позитивно влияет на холинергическую передачу, модулирует дофамин- и глутаматергическую нейротрансмиссию. Помимо этого, цитиколин обладает выраженным нейрорепаративным эффектом, стимулируя процессы нейро- и ангиогенеза [11–15].

Фармакологические свойства цитиколина исследуются на протяжении более чем 40 лет. После введения цитиколин быстро проникает в ткани и активно включается в метаболизм, широко распространяясь в коре большого мозга, белом веществе, подкорковых ядрах, мозжечке, становясь частью структурных фосфолипидов цитоплазматических и митохондриальных мембран [11, 12]. Препарат практически нетоксичен, тератогенных свойств не выявлено.

В исследованиях на моделях ишемии установлено, что цитиколин достоверно увеличивает концентрацию аденозинтрифосфата в мозге как у контрольных животных, так и у животных с ишемией, причем увеличение уровня аденозинтрифосфата коррелирует с положительным влиянием препарата на транспорт глутамата, оказывая, таким образом, антиэксцитотоксическое действие [11, 16, 17].

В ряде работ продемонстрировано, что цитиколин подавляет процессы апоптоза, снижает экспрессию прокаспаз и действуя на другие механизмы антиапоптозной защиты [18, 19]. Показано, что цитиколин достоверно увеличивает концентрацию дофамина в полосатом теле, оказывает нейропротективное действие на черную субстанцию [19, 20].

Двигательные нарушения являются ключевым проявлением нарушения мозгового кровообращения. В многочисленных исследованиях показано ускорение восстановления двигательных функций при применении цитиколина. Выявлено влияние цитиколина на нейропластичность после экспериментального инсульта, которое способствовало восстановлению двигательных и когнитивных навыков у животных [16, 17].

В ходе 1-го двойного слепого многоцентрового плацебо-контролируемого исследования в 1988 г. было продемонстрировано, что цитиколин эффективен для лечения острого инсульта и дает меньше осложнений, чем плацебо [21]. Сходные результаты были также получены позднее в других исследовательских центрах [5, 6, 9, 10, 22].

Крупное исследование, включавшее 899 пациентов, по изучению эффективности перорального приема цитиколина при ишемическом инсульте было проведено в США (ЕССО, 2000) [23]. Пациенты принимали цитиколин в дозе 2 г/сут в течение 6 нед. В группе цитиколина, по сравнению с группой плацебо, были отмечены тенденция к хорошему восстановлению двигательных неврологических функций, а также уменьшение объема поражения, достоверно коррелировавшее с клиническим улучшением [23].

В ходе многочисленных исследований доказано, что при применении цитиколина в остром периоде ишемического инсульта наблюдается уменьшение объема инфаркта мозга, улучшается динамика восстановления двигательных функций, функции ходьбы и самообслуживания. Есть данные о положительном влиянии комбинирован-

ной терапии с другими нейрометаболическими препаратами.

В исследовании по оценке эффективности комплексной терапии препаратами Цераксон® (цитиколин) и Актовегин® с участием 104 пациентов в возрасте 55–80 лет в остром периоде ишемического инсульта пациенты были разделены на 4 группы: пациенты 1-й группы (n=25) получали стандартную базисную терапию; 2-й (n=25) – в течение 10 дней дополнительно получали цитиколин (1000 мг/сут, внутривенно капельно на 200 мл физраствора); 3-й (n=26) – в течение 10 дней дополнительно получали Актовегин® (250 мл 20% раствора внутривенно капельно на физрастворе); 4-й (n=28) – комбинированную терапию цитиколином и Актовегином в течение 10 дней. Динамика состояния проведена на 2, 7, 10 и 30-е сутки инсульта, оценены параметры компьютерной томографии головного мозга (на 5-е сутки), неврологический статус, показатели шкалы инсульта Национального института здоровья США (National Institute of Health – NIH), шкалы Рэнкина, индекса Бартел. Наиболее выраженный эффект от проводимой терапии был получен в 4-й группе больных, получавших комбинированную терапию цитиколином и Актовегином, по сравнению с контрольной группой: на 5-е сутки обнаружена тенденция к более значимому уменьшению объема ишемического повреждения головного мозга в динамике, на 10-е сутки отмечено достоверное ускорение регресса неврологической симптоматики по шкале NIH, к 30-м суткам – достоверно более значимое функциональное восстановление по шкале Рэнкина и индексу Бартел. Выяснено, что в 3-й группе больных, получавших цитиколин, динамика показателей была схожей с таковой в 4-й группе (восстановление по шкале Рэнкина и индексу Бартел). Таким образом, сочетанное применение цитиколина и Актовегина наиболее оптимально, так как приводит к более полному регрессу неврологического дефицита и большей функциональной независимости больного к концу острого периода инсульта.

В обзорных статьях приведены данные оптимального режима дозирования по результатам клинических исследований препарата. Так цитиколин, вводимый в дозе 1000 мг/сут на протяжении 8 нед, ускорял регресс гемиплегии, внутривенное введение препарата в дозе 750 мг/сут в течение 10 дней, начиная с первых 48 ч после появления симптомов инсульта, способствовало восстановлению двигательных и когнитивных функций, при внутривенном введении 1 г в течение 14 дней отмечены более быстрое восстановление сознания, значительное улучшение общего состояния и функционального статуса. Отмечается, что относительно высокий функциональный статус достигался у 61,3%, принимавших цитиколин в дозе 500 мг/сут, 39,4%, принимавших цитиколин в дозе 1000 мг/сут, и 52,3%, принимавших цитиколин в дозе 2000 мг/сут. Степень улучшения в группах, принимавших цитиколин в дозе 500 и 2000 мг/сут, была примерно одинакова.

В исследовании ICTUS (международное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности цитиколина у пациентов с ишемическим инсультом умеренной или тяжелой степени, 2012), в котором 2298 пациентов с инсультом методом рандомизации получали цитиколин или плацебо в течение 24 ч после появления симптомов (1000 мг каждые 12 ч внутривенно в течение первых 3 дней, затем перорально по 1 таблетке 500 мг каждые 12 ч) на протяжении 6 нед. Результаты исследования подтвердили безопасность применения цитиколина при ишемическом инсульте [24].

Другое многоцентровое плацебо-контролируемое исследование, включившее 394 пациентов с ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии с оценкой по шкале NIHSS 5 баллов и выше. Цитиколин назначался в первые 24 ч после появления симптомов в дозе 500 мг/сут.

В среднем первый прием цитиколина проводился через 12 ч после появления симптомов. Длительное наблюдение показало, что на фоне приема цитиколина большее число пациентов с умеренным и тяжелым инсультом (оценка по шкале NIHSS 8 баллов и выше) к концу 12-й недели достигла практически полного восстановления и имела индекс Бартел не менее 95 (33% vs 21% на фоне приема плацебо). В то же время у пациентов с легким инсультом достоверных различий с плацебо не отмечено ввиду хорошего спонтанного восстановления.

По данным метаанализа 4 исследований в США, проведенного по методике Кокрейновской библиотеки (Cochrane Library) и включавшего 1652 пациентов, показано, что цитиколин превосходил плацебо в достижении практически полного восстановления повседневной активности (индекс Бартел  $\geq 95$ ) и степени функционального восстановления (показатель модифицированной шкалы Рэнкина не более 1 балла);  $p=0,01$ . При этом отмечено, что препарат более эффективен у пациентов с умеренными и тяжелыми нарушениями (оценка по шкале NIHSS  $\geq 8$ ). Полное восстановление через 3 мес отмечено у 25,2% пациентов, принимавших цитиколин, и лишь у 20,2% пациентов, принимавших плацебо, при этом наиболее эффективной оказалась доза цитиколина 2000 мг. На этой дозе полное восстановление к концу 3-го месяца отмечено у 27,9% пациентов. По данным метаанализа 8 плацебо-контролируемых исследований цитиколина в дозе от 500 до 2000 мг/сут внутрь или внутривенно, несмотря на гетерогенность исследований, показано, что цитиколин приводит к снижению частоты неблагоприятного исхода: смертности и стойкой инвалидизации (с оценкой по модифицированной шкале Рэнкина 3 балла и более) на 10–12%. Это лучший на сегодняшний день результат, полученный при клиническом испытании средства с нейропротекторным действием при ишемическом инсульте. Таким образом, цитиколин на данный момент является единственным препаратом с нейропротекторными свойствами, эффективность которого была доказана в плацебо-контролируемых исследованиях. Более того, ее удалось показать при сравнительно позднем начале лечения [25–30].

Проведено также плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности цитиколина у 38 пациентов с внутримозговым кровоизлиянием. Лечение началось в первые 6 ч после появления симптомов и включало внутривенное введение 1 г цитиколина каждые 12 ч в течение 2 нед. Нежелательные явления отмечались с одинаковой частотой как на фоне введения цитиколина, так и на фоне введения плацебо. К концу исследования 5 пациентов, которым вводился цитиколин, и лишь 1 пациент, которому вводилось плацебо, могли считаться функционально независимыми (оценка по модифицированной шкале Рэнкина менее 3). Таким образом, цитиколин может считаться безопасным при внутримозговом кровоизлиянии [25–30].

Цитиколин является единственным нейропротектором, включенным в Европейские рекомендации 2008 г. по лечению инсульта [30].

Таким образом, цитиколин – препарат, в основе которого лежит естественный предшественник основного структурного компонента клеточных мембран, является безопасным нейропротектором, эффективность которого доказана при целом ряде неврологических заболеваний. Метаанализ проведенных экспериментальных и клинических исследований действия цитиколина показал его эффективность при остром мозговом инсульте.

Основываясь на результатах проведенных исследований, можно рекомендовать применение цитиколина при ишемическом инсульте, начиная с первых минут заболевания. Учитывая безопасность препарата при геморрагическом инсульте, он может быть введен до проведе-

ния нейровизуализации – во время транспортировки пациента в машине скорой помощи. Оптимальная доза препарата на этом этапе лечения – 2000 мг, оптимальный путь введения – внутривенная инфузия. В последующем инфузии целесообразно продолжить как минимум в течение 7–14 дней (в зависимости от тяжести состояния больного). Затем можно переходить или на внутримышечное введение препарата, или на его прием внутрь (доза может колебаться от 500 до 1000 мг/сут). Учитывая способность цитиколина ускорять восстановление нейропсихологических и двигательных функций, его введение может продолжаться до 6 мес и более. И на раннем, и на более позднем этапах лечения инсульта цитиколин целесообразно комбинировать с препаратами, имеющими иной механизм действия. В частности, в первые часы ишемического инсульта цитиколин можно комбинировать с тромболизисом и другими нейропротекторными средствами (например, с Актовегином) [30].

Опыт работы доказал, что успех восстановительного лечения больных с инсультом зависит от правильной организации реабилитационного процесса, сочетания методов физического и медикаментозного воздействия, основанных на принципах доказательной медицины.

#### Литература/References

1. Стаховская Л.В., Котов С.В. Инсульт. Руководство для врачей. М.: МИА, 2014. / Stakhovskaya L.V., Kotov S.V. Insult. Rukovodstvo dlya vrachei. M.: MIA, 2014. [in Russian]
2. Крыжановский Г.Н. Общая патофизиология нервной системы. М.: Медицина, 1997. / Kryzhanovskii G.N. Obshchaya patofiziologiya nervnoi sistemy. M.: Meditsina, 1997. [in Russian]
3. Анохин П.К. Общие принципы компенсации нарушенных функций и их физиологическое обоснование. М.: Медицина, 1977. / Anokhin P.K. Obshchie printsipy kompensatsii narushennykh funktsii i ikh fiziologicheskoe obosnovanie. M.: Meditsina, 1977. [in Russian]
4. Lo AC, Guarino PD, Richards LG et al. Robot-assisted therapy for long-term upper-limb impairment after stroke. *N Engl J Med* 2010; 362: 1772–83.
5. Álvarez-Sabín J, Román GC. The Role of Citicoline in Neuroprotection and Neurorepair in Ischemic Stroke. *Brain Sci* 2013; 3: 1395–414.
6. Salomon JA, Wang H, Freeman MK et al. The global burden of disease study 2010. *Lancet* 2013; 380: 2053–260.
7. Sahota P, Savitz SI. Investigational therapies for ischemic stroke: Neuroprotection and neurorecovery. *Neurotherapeutics* 2011; 8: 434–51.
8. Zapadnyuk BV, Korchak OO. Features drug correction of vascular cognitive disorders in patients with discirculatory encephalopathy and metabolic. *Pro Neuro* 2010; 4: 77.
9. Adibhatla RM, Hatcher JF. Citicoline mechanisms and clinical efficacy in cerebral ischemia. *J Neurosci Res* 2002; 70: 133–9.
10. Bustamante A, Giralt D, Rosell A et al. Citicoline in pre-clinical animal models of stroke: A meta-analysis shows the optimal neuroprotective profile and the missing steps for jumping into a stroke clinical trial. *J Neurochem* 2012; 123: 217–25.
11. Hurtado O, Moro MA, Cárdenas A et al. Neuroprotection afforded by prior citicoline administration in experimental brain ischemia: Effects on glutamate transport. *Neurobiol Dis* 2005; 18: 336–45.
12. Saver JL. Targeting the brain: neuroprotection and neurorestoration in ischemic stroke. *Pharmacotherapy* 2010; 30: S62.
13. Xu F, Hongbin H, Yan J et al. Greatly improved neuroprotective efficiency of citicoline by stereotactic delivery in treatment of ischemic injury. *Drug Deli* 2011; 18: 461–7.
14. Hurtado O, Cárdenas A, Lizasoain I et al. A chronic treatment with CDP-choline improves functional recovery and increases neuronal plasticity after experimental stroke. *Neurobiol Dis* 2007; 26: 105–11.
15. Parnetti L, Mignini F, Tomassoni D et al. Cholinergic precursors in the treatment of cognitive impairment of vascular origin: ineffective approaches or need for re-evaluation? *J Neurol Sci* 2007; 257: 264–9.
16. Gutiérrez-Fernández M, Rodríguez-Frutos B, Fuentes B et al. CDP-choline treatment induces brain plasticity markers expression in experimental animal stroke. *Neurochem Int* 2012; 60: 310–7.
17. Diederich K, Frauenknecht K, Minnerup J et al. Citicoline enhances neuroregenerative processes after experimental stroke in rats. *Stroke* 2012; 43: 1931–40.
18. Krupinski J, Abudawood M, Matou-Nasri S et al. Citicoline induces angiogenesis improving survival of vascular/human brain microvessel endothelial cells through pathways involving ERK1/2 and insulin receptor substrate-1. *Vasc Cell* 2012; 4. DOI: 10.1186/2045-824X-4-20
19. Krupinski J, Slevin M, Badimon L. Citicoline inhibits MAP kinase signalling pathways after focal cerebral ischaemia. *Neurochem Res* 2005; 30: 1067–73.
20. Wang LE, Fink GR, Diekhoff S et al. Noradrenergic enhancement improves motor network connectivity in stroke patients. *Ann Neurol* 2011; 69: 375–88.
21. Tazaki Y, Sakai F, Otomo E et al. Treatment of acute cerebral infarction with a choline. *Stroke* 1988; 19: 211–6.
22. Ключников С.А. Нейропротективные и нейрорепаративные эффекты Цераксона (цитиколина): обзор экспериментальных и клинических исследований. *Нервные болезни*. 2012; 3: 13–20. / Kliushnikov S.A. Neuroprotektivnyye i neuroreparativnyye efekty Tseraksona (tsitikolina): obzor eksperimental'nykh i klinicheskikh issledovaniy. *Nervnye bolezni*. 2012; 3: 13–20. [in Russian]
23. Warach SJ. ECCO 2000 study of citicoline for treatment of acute ischemic stroke: Effects on infarct volumes measured by MRI. *Stroke* 2000; 31: 283.
24. Dávalos A, Álvarez-Sabín J, Castillo J et al. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: An international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial). *Lancet* 2012; 380: 349–57.
25. Ваизова О.Е. и др. Клинический опыт применения цитиколина при ишемическом инсульте. *Эксперим. и клин. фармакология*. 2012; 3: 7. / Vaizova O.E. i dr. Klinicheskii opyt primeneniya tsitikolina pri ishemicheskom insul'te. *Ekspерim. i klin. farmakologiya*. 2012; 3: 7. [in Russian]
26. Гаврилова С.И. и др. Лечение мягкого когнитивного снижения. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2011; 12: 16. / Gavrilova S.I. i dr. Lechenie miagkogo kognitivnogo snizheniya. *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2011; 12: 16. [in Russian]
27. Мартынов М.Ю., Ясаманова А.Н., Щукин И.А. Цитопротективная и нейротрофическая терапия при церебральном инсульте. *Клиницист*. 2013; 7 (1): 21. / Martynov M.Yu., Iasamanova A.N., Shchukin I.A. Tsitoprotektivnaya i neirotroficheskaya terapiya pri tserebral'nom insul'te. *Klinitsist*. 2013; 7 (1): 21. [in Russian]
28. Пирадов М.А. Интенсивная терапия инсульта: взгляд на проблему. *Анналы клин. и эксперим. неврологии*. 2007; 1 (1): 17–22. / Piradov M.A. Intensivnaya terapiya insul'ta: vzglad na problemu. *Annaly klin. i eksperim. neurologii*. 2007; 1 (1): 17–22. [in Russian]
29. Шамалов Н.А., Стаховская Л.В., Шетова И.М. и др. Исследование безопасности и эффективности комбинированной терапии цитиколином и Актовегином больных в остром периоде ишемического инсульта. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2010; 9 (2): 13–7. / Shamalov N.A., Stakhovskaya L.V., Shetova I.M. i dr. Issledovanie bezopasnosti i effektivnosti kombinirovannoi terapii tsitikolinom i Aktoveginom bol'nykh v ostrom periode ishemicheskogo insul'ta. *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2010; 9 (2): 13–7. [in Russian]
30. Рус. мед. журн.: [http://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Primenenie\\_citikolina\\_v\\_Lechenii\\_insulyta/#ixzz4lo1fnXW](http://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Primenenie_citikolina_v_Lechenii_insulyta/#ixzz4lo1fnXW) / Rus. med. zhurn.: [http://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Primenenie\\_citikolina\\_v\\_Lechenii\\_insulyta/#ixzz4lo1fnXW](http://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Primenenie_citikolina_v_Lechenii_insulyta/#ixzz4lo1fnXW) [in Russian]

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Кольцова Евгения Александровна** – канд. мед. наук, доц. каф. фундаментальной и клин. неврологии и нейрохирургии, ст. науч. сотр. НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: koltsovaeugenia@rambler.ru

**Петрова Елизавета Алексеевна** – д-р мед. наук, доц. каф. фундаментальной и клин. неврологии и нейрохирургии, ст. науч. сотр. НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: 6332011@mail.ru

**Стаховская Людмила Витальевна** – д-р мед. наук, проф. каф. фундаментальной и клин. неврологии и нейрохирургии, дир. НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: lstakh@mail.ru

# Свойства сосудистой стенки позвоночных артерий у больных с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения в вертебрально-базилярной системе

А.Ю.Вишнякова✉, В.Г.Лелюк

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

✉vishau@yandex.ru

С целью оценки упругоэластических свойств стенок позвоночных артерий (ПА) в норме и их изменений при ишемическом инсульте (ИИ) в вертебрально-базилярной системе (ВБС) и хронической вертебрально-базилярной недостаточности обследованы 39 больных с ИИ в ВБС и 29 – с хронической вертебрально-базилярной недостаточностью, а также 65 практически здоровых лиц. Методом дуплексного сканирования измеряли толщину сосудистой стенки, диаметры общих сонных артерий и ПА в систолу и диастолу, рассчитывали показатели, характеризующие жесткость их сосудистой стенки (эластичность, растяжимость, индекс жесткости  $\beta$ ). С возрастом в ПА не происходит наблюдаемых в общих сонных артериях утолщения сосудистой стенки, увеличения диаметров и повышения жесткости, что связано с различиями процессов сосудистого ремоделирования стенок данных артерий. Нельзя исключить, что выявленное достоверное повышение жесткости стенок ПА у больных обеих групп по сравнению с практически здоровыми лицами может быть одним из факторов риска развития ИИ в ВБС.

**Ключевые слова:** дуплексное сканирование, позвоночная артерия, жесткость сосудистой стенки.

**Для цитирования:** Вишнякова А.Ю., Лелюк В.Г. Свойства сосудистой стенки позвоночных артерий у больных с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения в вертебрально-базилярной системе. Consilium Medicum. 2018; 20 (2): 45–49. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.2.45-49

## Short survey

### Vascular wall properties of the vertebral arteries in patients with ischemic stroke in posterior circulation

A.Yu.Vishnyakova✉, V.G.Lelyuk

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

✉vishau@yandex.ru

#### Abstract

The aim was to assess the vascular properties of the vertebral arteries (VA) in healthy persons and to detect their possible impairments in patients with ischemic stroke in posterior circulation (PCIS) and patients with vertebrobasilar insufficiency (VBI). 39 patients with PCIS, 29 patients with VBI and 65 healthy volunteers were included into the study. Wall thickness, systolic and diastolic diameters of the VA and the common carotid arteries were measured using ultrasonography and indexes characterizing elastic properties of vascular walls (compliance, distensibility, beta stiffness index) were calculated. As appose to the common carotid arteries wall thickness, vessel diameter and stiffness of the VA were not significantly correlated with age. This finding might be linked with the difference in the age-related remodeling processes in these arteries. Stiffness of the VA was significantly higher in patients with PSIC and VBI in comparison with healthy volunteers, and this stiffness increase could be a risk factor for PCIS.

**Key words:** ultrasonography, vertebral artery, wall stiffness.

**For citation:** Vishnyakova A.Yu., Lelyuk V.G. Vascular wall properties of the vertebral arteries in patients with ischemic stroke in posterior circulation. Consilium Medicum. 2018; 20 (2): 45–49. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.2.45-49

#### Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) с некоторыми допущениями могут рассматриваться как следствие связанной с возрастом сосудистой инволюции [1], характеризующейся расширением просветов артерий и утолщением их стенок с одновременным повышением их жесткости [2]. Подобные процессы преобладают в крупных артериях эластического и мышечно-эластического типов, в меньшей мере затрагивая сосуды мышечного типа [3].

Накопленные сведения свидетельствуют о том, что повышение артериальной жесткости является прогностически важным маркером увеличения риска развития ССЗ [4]. Подобные изменения жесткости артериальной стенки наблюдаются у лиц с факторами риска развития ССЗ (артериальной гипертонией, сахарным диабетом и др.) [5, 6] и, как правило, сопровождаются снижением ее эластичности и растяжимости [7]. В соответствии с результатами проведенного метаанализа, включающего в себя сведения о более чем 15 тыс. человек, установлено, что повышенная

аортальная жесткость в 2 раза увеличивает риск развития инфарктов, инсультов, а также смерти от ССЗ [8].

Существует несколько неинвазивных методов определения артериальной жесткости. В частности, ее локальным маркером является индекс  $b$  [9], оценку которого и ряда других показателей упругоэластических свойств (УЭС) сосудистой стенки возможно проводить с использованием ультразвуковых методов. В связи с рядом технических ограничений этот показатель оценивается в основном в сонных артериях. Вопросы, касающиеся возможности и методологии подобного тестирования артерий вертебрально-базилярной системы (ВБС), в частности позвоночных артерий (ПА), остаются открытыми.

Цель настоящего исследования – определение УЭС стенок ПА у больных с ишемическим инсультом (ИИ) в ВБС и хронической вертебрально-базилярной недостаточностью (ХВБН) в сопоставлении с таковыми в общих сонных артериях (ОСА) с использованием высокочастотного дуплексного сканирования.

Группа	Контрольная группа		Больные с ХВБН (n=29)	Больные с ИИ в ВБС (n=39)
	20–39 лет (n=42)	40–60 лет (n=23)		
Возраст, лет	28±6	49±5	66±10	59±12
Пол, абс. (%)	42 муж (100%)	23 муж (100%)	17 муж (58,6%) 12 жен (41,4%)	30 муж (76,9%) 9 жен (23,1%)
Артериальная гипертония, абс. (%)	7 (20,6%)	10 (32,3%)	27 (93,1%)	31 (79,5%)
Сахарный диабет, абс. (%)	Нет	Нет	1 (3,3%)	11 (28,2%)
Инфаркт миокарда в анамнезе, абс. (%)	Нет	Нет	5 (17,2%)	4 (10,3%)
Инсульт в анамнезе	Нет	Нет	2 (6,9%)	8 (20,5%)
Атеросклероз ОСА	Нет	20 (86,9%)	27 (93,1%)	35 (89,7%)
Стенокклюзирующие поражения ПА	Нет	Нет	8 (27,6%)	24 (61,5%)

Показатель	Обозначение	Расчетная формула
Эластичность	C, мм <sup>2</sup> /мм рт. ст.	$\frac{\pi \times (D_s^2 - D_d^2)}{4 \times \Delta P}$
Растяжимость	Di, 10 <sup>-3</sup> /мм рт. ст.	$\frac{\Delta D}{\Delta P \times D_d}$
Индекс жесткости	$\beta$	$\frac{\ln \frac{P_s}{P_d} \times D_d}{\Delta D}$

## Материалы и методы

В исследование были включены сведения о 39 больных с ИИ в ВБС и 29 – с ХВБН. Группу контроля составили 65 практически здоровых добровольцев, ранжированных на 2 разновозрастные подгруппы: 1-ю составили лица моложе 40 лет, 2-ю – старше 40 лет. Для всех обследованных критерием исключения из исследования являлась мерцательная аритмия; для группы контроля помимо этого – сахарный диабет, инсульты и инфаркты миокарда в анамнезе, наличие объективных ультразвуковых признаков стенокклюзирующих поражений крупных артерий ВБС и атеросклеротического поражения сонных артерий со стенозами более 30% по диаметру. Общая характеристика включенных в исследование лиц представлена в табл. 1.

Всем лицам, включенным в исследование, проводилось высокоразрешающее дуплексное сканирование экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий на сканере Acuson Sequoia 512 (Siemens AG, Германия) датчиком линейного формата с частотой 5–9 МГц. Оценивали проходимость просвета сосуда и состояние комплекса интима-медиа (КИМ) сонных артерий. Толщину КИМ (ТКИМ) ОСА измеряли на 1–1,5 см проксимальнее зоны ее бифуркации по задней по отношению к сканирующей поверхности ультразвукового датчика стенке сосуда, толщину стенок (h) ОСА и ПА. При исследовании в М-режиме определяли систолический (Ds) и диастолический (Dd) диаметры ОСА и ПА (в V2-сегментах на уровне СIII–CV шейных позвонков). Величину пульсового диаметра сосуда ( $\Delta D$ ) рассчитывали как разность систолического и диастолического диаметров.

По формулам, представленным в табл. 2, рассчитывали эластичность, растяжимость и индекс жесткости  $\beta$  стенок ПА и ОСА [9, 10]. Непосредственно перед исследованием всем испытуемым измерялось артериальное давление на левой руке тонометром AND (A&D Medical, Япония). Пульсовое артериальное давление ( $\Delta P$ ) рассчитывалось как разность систолического (Ps) и диастолического артериального давления (Pd).

Все полученные результаты исследования после формализации были преобразованы в электронные таблицы и обработаны с помощью применения методов статистического анализа, включенных в пакет программ SPSS 17.0 для

Windows. Различия между исследуемыми выборками оценивали с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни, между разными артериями одной и той же группы лиц – критерия Вилкоксона, связь между показателями анализировали методом ранговой корреляции Спирмена. Различия считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты

У обследованных нами практически здоровых лиц отсутствовала статистически значимая возрастная динамика толщины сосудистой стенки и диаметров ПА (см. табл. 2). Однако у лиц старшей возрастной подгруппы диаметры ПА в среднем были несколько больше, чем таковые у молодых. У больных с ИИ в ВБС и ХВБН толщина сосудистой стенки и диаметры ПА достоверно не различались между собой и аналогичными величинами в обеих разновозрастных подгруппах контроля. Значимой стороной асимметрии диаметров ПА во всех группах, кроме практически здоровых добровольцев младшего возраста, где диаметр левой ПА был статистически значимо больше такового правой ПА, не регистрировалось. Отмечено, что в старшей возрастной подгруппе и обеих группах больных диаметр левой ПА был достоверно больше правой. В первом случае это, по-видимому, связано с особенностями выборки и отражает известные анатомические особенности строения ВБС [11].

Анализ ТКИМ и толщины сосудистой стенки ОСА у практически здоровых лиц выявил тенденцию ( $p=0,1$ ) к увеличению последней в ОСА на 0,07–0,10 мм у лиц старшей возрастной подгруппы (табл. 3). Коэффициенты корреляции между толщиной сосудистой стенки и возрастом (по Спирмену) для обеих ОСА составили по 0,23 и оказались недостоверными. В свою очередь, ТКИМ сонных артерий была статистически значимо выше ( $p < 0,01$ ) у лиц старшей возрастной подгруппы в сопоставлении с лицами молодого возраста в среднем на 0,09–0,14 мм. В результате корреляционного анализа (по Спирмену) были выявлены достоверные прямые связи между значениями ТКИМ и возрастом с коэффициентами корреляции для правой и левой ОСА 0,59 и 0,69 ( $p < 0,001$ ) соответственно. У больных с ИИ в ВБС и ХВБН как ТКИМ, так и толщина сосуди-

Таблица 3. Толщина сосудистой стенки и диаметры (систолический и диастолический) ПА в V2-сегментах (медиана, процентиля 25; 75)

Группа	Правая ПА			Левая ПА		
	h, мм	Ds, мм	Dd, мм	h, мм	Ds, мм	Dd, мм
Контроль, 20–39 лет	0,62	3,24	3,13	0,64	3,57*	3,43*
	0,59; 0,69	3,03; 3,60	2,72; 3,35	0,53; 0,76	3,18; 3,98	3,05; 3,81
Контроль, 40–60 лет	0,61	3,51	3,43	0,61	3,66	3,51
	0,61; 0,76	3,05; 3,81	2,90; 3,74	0,54; 0,69	3,35; 3,89	3,20; 3,74
ХВБН	0,61	3,43	3,31	0,61	3,58	3,46
	0,54; 0,65	3,02; 3,74	2,94; 3,63	0,53; 0,71	3,09; 3,66	2,94; 3,64
ИИ в ВБС	0,63	3,27	3,22	0,66	3,58	3,50
	0,57; 0,70	2,76; 3,80	2,72; 3,80	0,58; 0,72	3,04; 3,96	3,00; 3,91

\*Достоверны сторонние различия;  $p < 0,05$ .

Таблица 4. Толщина сосудистой стенки и диаметры (систолический и диастолический) ОСА (медиана, процентиля 25; 75)

Артерия	Правая ОСА				Левая ОСА			
	КИМ, мм	h, мм	Ds, мм	Dd, мм	КИМ, мм	h, мм	Ds, мм	Dd, мм
Контроль, 20–39 лет	0,46	1,04	5,8	5,1	0,48	1,07	6,2	5,3
	0,39; 0,54	0,93; 1,14	5,64; 6,1	4,7; 5,4	0,46; 5,6	0,91; 1,21	5,7; 6,4	4,9; 5,6
Контроль, 40–60 лет	0,55*	1,14	6,0	5,4*	0,62*	1,14	6,3	5,6*
	0,50; 0,66	0,96; 1,24	5,7; 6,3	5,2; 5,6	0,51; 0,73	0,96; 1,24	5,8; 6,5	5,2; 6,0
ХВБН	0,78**	1,35**	6,1	5,4*	0,93**	1,47**	5,8	5,4*
	0,66; 0,98	1,14; 1,54	5,6; 7,0	4,9; 6,5	0,77; 1,06	1,27; 1,66	5,5; 6,7	4,7; 5,9
ИИ в ВБС	0,81**	1,33**	6,5**	5,8**	0,85**	1,35**	6,4*	5,8*
	0,66; 0,95	1,16; 1,50	5,8; 7,3	5,2; 6,8	0,69; 1,04	1,25; 1,58	5,7; 7,1	5,4; 6,5

Здесь и далее в табл. 4: \*достоверны различия с подгруппой контроля 20–39 лет;  $p < 0,05$ ; \*\*достоверны различия с подгруппой контроля 40–60 лет;  $p < 0,05$ .

стой стенки были статистически значимо выше по сравнению с обеими подгруппами контроля (см. табл. 3). При этом значимых отличий данных величин между группами больных выявлено не было.

В старшей возрастной подгруппе контроля диастолический диаметр ОСА был достоверно выше, чем у молодых лиц (в среднем на 0,3 мм); см. табл. 3. Корреляционный анализ (по Спирмену) выявил у практически здоровых лиц достоверную прямую связь между возрастом и значениями диастолических диаметров правой и левой ОСА – 0,27 ( $p=0,033$ ) и 0,23 ( $p=0,050$ ) соответственно. Статистически достоверных различий между показателями систолических диаметров ОСА в исследуемых возрастных группах выявлено не было. Подобные закономерности продемонстрированы также другими авторами [2, 10].

У больных с ХВБН изменения диаметров сонных артерий соответствовали таковым у сопоставимых по возрасту практически здоровых лиц. В то же время у больных с ИИ в ВБС было выявлено достоверное увеличение как диастолического, так и систолического диаметров обеих ОСА по сравнению с более молодыми лицами (для правой ОСА также и со старшей подгруппой контроля). Достоверных различий по значениям диаметров ОСА между группами больных с ИИ в ВБС и ХВБН выявлено не было.

Исследование УЭС сосудистой стенки ПА с использованием ультразвуковых методов нами выполнено впервые. В обеих подгруппах практически здоровых лиц и у больных с ИИ в ВБС и ХВБН эластичность и растяжимость сосудистой стенки ПА были существенно ниже, а индекс жесткости  $\beta$  достоверно выше, чем ОСА (табл. 4).

Достоверных различий УЭС стенок ПА у практически здоровых добровольцев разного возраста выявлено не было. Однако у лиц старшего возраста имелась тенденция к снижению эластичности и растяжимости с одновременным повышением жесткости сосудистой стенки ПА. При

этом у больных с ИИ в ВБС и с ХВБН были выявлены достоверное снижение эластичности и растяжимости и повышение жесткости сосудистой стенки ПА по сравнению с обеими разновозрастными подгруппами практически здоровых лиц (см. табл. 4). Указанный факт отмечен впервые.

В то же время при оценке УЭС стенок ОСА были выявлены значимые различия между практически здоровыми мужчинами разного возраста по всем оцениваемым показателям. Старшая подгруппа характеризовалась более низкими значениями показателей эластичности и растяжимости и более высокими – индекса жесткости  $\beta$  сосудистой стенки ОСА. Корреляционный анализ (по Спирмену) выявил достоверные обратные связи между возрастом и эластичностью (для правой ОСА –  $-0,3$ ,  $p=0,03$ ; левой ОСА –  $-0,4$ ,  $p=0,001$ ) и растяжимостью (для правой ОСА –  $-0,3$ ,  $p=0,02$ ; левой ОСА –  $-0,4$ ,  $p=0,004$ ), а также прямую взаимосвязь между возрастом и жесткостью (для правой ОСА –  $0,2$ ,  $p=0,05$ ; левой ОСА –  $0,3$ ,  $p=0,04$ ) стенки ОСА. Таким образом, с возрастом достоверно снижались эластичность и растяжимость и повышалась жесткость сосудистой стенки ОСА, что согласуется с литературными данными [2].

При этом у больных с ИИ в ВБС и ХВБН не наблюдалось достоверных различий по сравнению с сопоставимой по возрасту группой контроля по показателям, характеризующим УЭС стенок сонных артерий, хотя слева у больных обеих исследуемых групп показатели эластичности и растяжимости были достоверно ниже, а показатели жесткости – достоверно выше.

## Обсуждение

Настоящее исследование демонстрирует различия УЭС стенок ПА и ОСА, особенности их возрастных изменений и нарушений у больных с ИИ в ВБС и ХВБН. Так, жесткость стенки ПА оказалась существенно выше, а эластичность и растяжимость – ниже, чем ОСА. В основе вы-

**Таблица 4. УЭС ОСА и ПА (медиана, процентиля 25; 75)**

Группа	Артерия	Индекс жесткости $\beta$		Эластичность, $\times 10^{-2}$ , мм рт. ст. <sup>-1</sup>		Растяжимость, $\times 10^{-3}$ , мм рт. ст. <sup>-1</sup>	
		ОСА	ПА	ОСА	ПА	ОСА	ПА
Контроль, 20–39 лет	Справа	2,9	9,2 <sup>#</sup>	15,7	1,7 <sup>#</sup>	3,7	1,1 <sup>#</sup>
		2,3; 3,4	6,5; 13,6	12,5; 19,7	1,0; 2,5	2,8; 4,3	0,7; 1,6
	Слева	2,8	9,7 <sup>#</sup>	17,0	1,6 <sup>#</sup>	3,7	1,1 <sup>#</sup>
		2,3; 3,6	6,9; 17,3	14,5; 19,1	1,2; 2,3	2,9; 4,3	0,6; 1,4
Контроль, 40–60 лет	Справа	3,5 <sup>*</sup>	14,8 <sup>#</sup>	13,1 <sup>*</sup>	1,3 <sup>#</sup>	2,5 <sup>*</sup>	0,6 <sup>#</sup>
		2,7; 4,7	7,5; 19,4	10,4; 14,9	0,7; 2,3	2,0; 3,5	0,5; 1,2
	Слева	3,6 <sup>*</sup>	14,8 <sup>#</sup>	13,9 <sup>*</sup>	1,4 <sup>#</sup>	2,5 <sup>*</sup>	0,7 <sup>#</sup>
		3,1; 4,5	8,2; 20,0	10,9; 16,3	1,1; 1,7	2,2; 3,3	0,5; 1,2
ХВБН	Справа	3,6 <sup>*</sup>	21,6 <sup>**#</sup>	11,0 <sup>*</sup>	0,9 <sup>**#</sup>	2,3 <sup>*</sup>	0,5 <sup>**#</sup>
		2,2; 6,3	10,7; 23,8	8,6; 15,1	0,6; 1,3	1,5; 4,4	0,3; 0,8
	Слева	5,7 <sup>**</sup>	22,3 <sup>**#</sup>	6,9 <sup>**</sup>	0,7 <sup>**#</sup>	1,6 <sup>**</sup>	0,5 <sup>**#</sup>
		3,7; 7,3	9,9; 27,7	5,5; 12,6	0,6; 1,2	1,0; 2,8	0,3; 0,9
ИИ в ВБС	Справа	3,9 <sup>*</sup>	17,6 <sup>**#</sup>	14,4 <sup>*</sup>	0,7 <sup>**#</sup>	2,7 <sup>*</sup>	0,6 <sup>**#</sup>
		2,4; 5,2	13,4; 22,8	8,5; 16,2	0,6; 1,2	1,7; 3,4	0,4; 0,7
	Слева	4,6 <sup>**</sup>	19,7 <sup>**#</sup>	11,0 <sup>**</sup>	0,8 <sup>**#</sup>	1,9 <sup>**</sup>	0,5 <sup>**#</sup>
		3,6; 5,8	14,7; 25,7	8,9; 13,1	0,6; 1,1	1,5; 2,7	0,3; 0,7

<sup>#</sup> Достоверны различия между ОСА и ПА в каждой из групп исследования;  $p < 0,05$ .

явленных различий, вероятно, лежат особенности гистологического строения стенок ОСА и ПА. В структуре стенки ОСА преобладают эластические волокна, в ПА – мышечные [10]. Незначительная выраженность эластического каркаса, вероятно, ограничивает растяжимость артериальной стенки, способствуя повышению ее жесткости.

С возрастом не наблюдается значимого утолщения стенки ПА в отличие от ОСА, где данный процесс выражен, причем реализуется преимущественно за счет утолщения КИМ. В первую очередь это является следствием атеросклероза ОСА, при котором изменения прежде всего затрагивают внутренний слой сосудистой стенки – интиму [12].

Несмотря на то, что у больных с ИИ в ВБС и ХВБН атеросклероз развит в большей степени, чем у практически здоровых лиц того же возраста, включение которых в исследование имело ряд ограничений, и диагностирован в ПА, все же это не привело к достоверному утолщению сосудистой стенки последних. Это обстоятельство может быть обусловлено различиями выраженности и локализации атеросклероза в разных отделах ПА. Измерение толщины сосудистой стенки ПА проводилось нами в V2-сегменте, который редко подвергается подобному поражению в отличие от устьев и дистальных отрезков ПА [12].

Также не зарегистрировано достоверных изменений диастолического и систолического диаметров ПА как в норме, так и у больных с ИИ в ВБС и ХВБН в отличие от ОСА, что, вероятно, является следствием меньшей выраженности процессов ремоделирования сосудистых стенок ПА и большей вариабельностью оцениваемых показателей. Изменение же диастолического диаметра ОСА с возрастом у практически здоровых лиц полностью подтверждает имеющиеся литературные данные [2, 10] и сопряжено с ремоделированием, проявляющимся преимущественно в дегенерации меди [2, 3]. Этим же обстоятельством может быть объяснено увеличение диастолического диаметра ОСА и у лиц с ХВБН. К увеличению диаметра сонных артерий также могут приводить такие патологические процессы помимо означенных, сопровождающиеся утолщением сосудистой стенки, как гипертоническая и диабетическая (метаболическая) макроангиопатия и др. [10].

Увеличение не только диастолического, но и систолического диаметров ОСА у больных с ИИ в ВБС в настоящем исследовании зафиксировано впервые. Возможно, что

определенная роль в этом принадлежит изменению тонуса церебральных артерий. Можно предполагать, что у больных с инсультом имеет место генерализованное состояние, опосредованное эндотелиальной дисфункцией и приводящее к «нестабильности», лежащей в основе развития ИИ (атеротромботических).

Впервые зарегистрированы существенное повышение жесткости и снижение эластичности и растяжимости стенок ПА у больных с ИИ в ВБС и ХВБН. С определенностью отнести этот факт к имеющим место клиническим синдромам невозможно, но в то же время нельзя исключить, что повышение жесткости стенок ПА является одним из факторов риска развития инсульта в ВБС. Для подтверждения или опровержения этого положения необходимо проведение дополнительных исследований и динамического наблюдения за больными.

### Заключение

Впервые с помощью ультразвуковых методов количественно оценены УЭС стенок ПА. Жесткость сосудистой стенки ПА существенно выше по сравнению с ОСА, а эластичность и растяжимость ниже. В отличие от ОСА у практически здоровых лиц толщина, диаметр и УЭС стенок ПА с возрастом существенно не изменяются. Это обстоятельство отражает различия процессов ремоделирования сосудистой стенки в артериях, отличающихся по гистологическому строению. У больных с ИИ в ВБС и ХВБН жесткость сосудистой стенки ПА повышена, а эластичность и растяжимость снижены по сравнению с практически здоровыми лицами. Для уточнения значений полученных показателей УЭС стенок ПА и определения их возможной прогностической значимости у больных с нарушениями мозгового кровообращения требуются дальнейшие исследования.

### Литература/References

1. Nilsson PM, Boutouyrie P, Laurent S. Vascular aging: A tale of EVA and ADAM in cardiovascular risk assessment and prevention. *Hypertension* 2009; 54 (1): 3–10.
2. Izzo JL Jr, Shykoff BE. Arterial stiffness: clinical relevance, measurement, and treatment. *Rev Cardiovasc Med* 2001; 2 (1): 29–34; 37–40.
3. Lee HY, Oh BH. Aging and arterial stiffness. *Circ J* 2010; 74 (11): 2257–62.
4. Cecelja M, Chowienczyk P. Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension: a systematic review. *Hypertension* 2009; 54 (6): 1328–36.

5. Giannattasio C, Failla M, Grappiolo A et al. Arterial distensibility in hypercholesterolemia and diabetes. *Clin Hemorheol Microcirc* 1999; 21 (3–4): 233–9.
6. Reneman RS, Hoeks AP. Arterial distensibility and compliance in hypertension. *Neth J Med* 1995; 47 (4): 152–61.
7. Lind L, Andersson J, Hansen T et al. Atherosclerosis measured by whole body magnetic resonance angiography and carotid artery ultrasound is related to arterial compliance, but not to endothelium-dependent vasodilation – the Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) study. *Clin Physiol Funct Imaging* 2009; 29 (5): 321–9.
8. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55 (13): 1318–27.
9. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27 (21): 2588–605.
10. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология. 3-е изд. М.: Реал Тайм, 2007. / Leliuk V.G., Leliuk S.E. Ul'trazvukovaia angiologiia. 3-e izd. M.: Real Taim, 2007. [in Russian]
11. Morovic S, Skaric-Juric T, Demarin V. Morphologic and hemodynamic characteristics of vertebral arteries in men and women. *Rad za medicinske znanosti*. 2007; p. 121–7.
12. 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]

---

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Вишнякова Анастасия Юрьевна** – науч. сотр. НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: vishau@yandex.ru

**Лелюк Владимир Геннадьевич** – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

# Лечение пациентов с хроническими расстройствами мозгового кровообращения: в фокусе пентоксифиллин

А.В.Чугунов<sup>1</sup>, П.Р.Камчатнов<sup>✉1</sup>, А.Ю.Казаков<sup>1</sup>, Х.Я.Умарова<sup>2</sup>, А.Р.Абиева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова». 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1;

<sup>2</sup>ООО «Научно-медицинский центр профессора Умаровой Х.Я.». 364001, Россия, Грозный, ул. Авторханова, д. 40/60

✉ pavkam7@gmail.com

Хронические расстройства мозгового кровообращения (ХРМК) – частая причина развития когнитивных нарушений и последующей утраты способности к самообслуживанию. Развитие ХРМК связано с поражением сосудов как малого, так и крупного калибра, расстройствами микроциркуляции, нарушением системной гемодинамики. Обеспечение достаточного уровня церебрального кровотока способно замедлить прогрессирование заболевания. Рассматриваются возможности применения препарата Вазонит (пентоксифиллин) при лечении больных с ХРМК.

**Ключевые слова:** хроническая ишемия головного мозга, дисциркуляторная энцефалопатия, микроциркуляция, когнитивные нарушения, пентоксифиллин, Вазонит.

**Для цитирования:** Чугунов А.В., Камчатнов П.Р., Казаков А.Ю. и др. Лечение пациентов с хроническими расстройствами мозгового кровообращения: в фокусе пентоксифиллин. Consilium Medicum. 2018; 20 (2): 50–58. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.2.50-58

## Review

### Treatment of patients with chronic cerebral ischemia: pentoxifylline in focus

A.V.Chugunov<sup>1</sup>, P.R.Kamchatnov<sup>✉1</sup>, A.Yu.Kazakov<sup>1</sup>, Kh.Ya.Umarova<sup>2</sup>, A.R.Abieva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>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;

<sup>2</sup>The Scientific Medical Center of Professor Umarova Kh.Ya. 364001, Russian Federation, Grozny, ul. Avtorkhanova, d. 40/60

✉ pavkam7@gmail.com

#### Abstract

Chronic cerebral ischemia (CCI) is a common cause of cognitive impairment and decrease in self-sufficiency. CCI development is associated with small and large vessels damage, microcirculation disorders and systemic hemodynamic disturbances. A sufficient level of cerebral blood flow support may slow down the disease progression. The article considers the possibilities of Vasonit (pentoxifylline) use in patients with CCI treatment.

**Key words:** chronic cerebral ischemia, discirculatory encephalopathy, microcirculation, cognitive impairment, pentoxifylline, Vasonit.

**For citation:** Chugunov A.V., Kamchatnov P.R., Kazakov A.Yu. et al. Treatment of patients with chronic cerebral ischemia: pentoxifylline in focus. Consilium Medicum. 2018; 20 (2): 50–58. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.2.50-58

Расстройства мозгового кровообращения – одна из основных причин смертности и ведущая причина инвалидизации [1]. На сегодняшний день получены сведения об эпидемиологии заболеваемости и распространенности в популяции цереброваскулярных заболеваний, установлены факторы риска их развития, достаточно глубоко изучены основные механизмы возникновения острого инсульта. Зачастую имеет место противопоставление острых нарушений мозгового кровообращения (инсульт) – клинического синдрома, важнейшей отличительной чертой которого является острое возникновение очагового неврологического дефицита, и хронических расстройств мозгового кровообращения (ХРМК), при которых имеющиеся структурные изменения мозгового вещества, обусловленные его сосудистым поражением, клинически проявляются диффузной (мелкоочаговой) неврологической симптоматикой, сроки возникновения которой установить невозможно. Выраженность симптоматики при этом может быть незначительной, ее выявление требует использования дополнительных методов диагностики (нейровизуализационное, нейропсихологическое обследование, отоневрологическое).

В отечественной литературе ХРМК традиционно рассматриваются как дисциркуляторная энцефалопатия. Данное состояние подразумевает поражение головного мозга, обусловленное сосудистым заболеванием (артериальная гипертензия – АГ, атеросклероз, ангиопатия и пр.), которое имеет хроническое прогрессирующее течение и на фоне которого наблюдаются эпизоды ухудшения состояния

больного. В настоящее время для описания такой формы цереброваскулярной патологии используется термин «хроническая ишемия головного мозга» (ХИМ), который не является в полной мере тождественным понятию «дисциркуляторная энцефалопатия», хотя и описывает сходное по своим основным патогенетическим механизмам и основным клиническим проявлениям состояние.

Исходя из современных представлений о морфофункциональных механизмах сосудистого поражения мозгового вещества, для описания сходных патологических состояний предлагается использовать термин «болезнь мелких сосудов» (БМС) [2]. Имеются сведения о том, что поражение головного мозга может быть обусловлено поражением не только артериол и артерий малого калибра, но и вовлечением в патологический процесс капилляров и мелких вен [3]. Следствием БМС являются структурные поражения мозгового вещества в виде лакунарных инсультов, микрокровоизлияний, лейкоареоза [4]. Возможно развитие асимптомных («молчаливые») инфарктов головного мозга, которые, не проявляясь клинически синдромом его очагового поражения, с течением времени приводят к формированию и нарастанию неврологического дефицита (экстрапирамидные вестибулярные расстройства) когнитивных нарушений [5]. Развитие БМС ассоциировано с АГ, сахарным диабетом (СД), риск ее развития повышается с возрастом [6, 7]. Представляется, что сочетание хронических и острых нарушений мозгового кровообращения при БМС более точно характеризует патогенез ХРМК, в большей степени соответствует понятию «дис-





циркуляторная энцефалопатия», чем ХИМ. При этом непосредственно ХИМ может рассматриваться как одна из частных форм БМС (дисциркуляторной энцефалопатии).

Следует отметить, что в условиях реальной клинической практики, основываясь исключительно на результатах анализа анамнестических сведений и клинической картины заболевания, провести четкую грань между острыми и хроническими цереброваскулярными заболеваниями далеко не всегда возможно. Надо иметь в виду, что развитие ХРМК может сопровождаться отложением в нервной ткани амилоида и последующей нейродегенерацией [8].

### Роль микроангиопатии в развитии ХРМК

Микроангиопатии – наиболее частая причина ХРМК. Особенностью кровоснабжения головного мозга является наличие анастомозов между крупными (виллизиев круг, экстраинтракраниальные анастомозы) и пиальными артериями, обеспечивающими возможность перераспределения крови между различными сосудистыми системами. Коллатеральное кровообращение позволяет компенсировать даже выраженное сужение или полную окклюзию одной из магистральных артерий головы, однако значительная часть вещества головного мозга кровоснабжается перитрирующими артериями, отходящими от пиальных артерий и устремляющимися вглубь паренхимы мозга [9]. Эти сосуды крайне редко анастомозируют друг с другом, и при их стенозирующем или окклюзирующем поражении возможности развития коллатерального кровотока являются незначительными, что создает предпосылки для ишемии кровоснабжаемых ими структур [10].

Следует также принимать во внимание, что артерии малого калибра и артериолы, обеспечивающие кровью базальные ганглии и ствол головного мозга, отходят непосредственно от сосудов Виллизиева круга и его проксимальных крупных ветвей, вследствие чего они в значительной степени подвержены изменениям в результате АГ и повышению жесткости стенки аорты и магистральных артерий [11]. Условия для компенсации высокого пульсового давления в этих сосудах практически отсутствуют, вследствие чего при стойком повышении артериального давления (АД) наблюдается расширение периваскулярных пространств. Важным следствием АГ является гипертоническая микроангиопатия с уменьшением просвета артерий и артериол, а также снижением сосудистой реактивности и уменьшением тканевого кровотока. Поражение при АГ сети артерий малого калибра, обеспечивающих кровью различные паренхиматозные органы, приводит к поражению не только головного мозга, но и сетчатки глаза, почек и др. [12]. Важную роль в развитии микроангиопатии играет СД, в особенности при его сочетании с АГ [13]. Следствием как АГ, так и СД является эндотелиальная дисфункция, приводящая к нарушению регуляции просвета сосудов. Гипергликемия, инсулинорезистентность, гиперлипидемия и гипергомоцистеинемия, в особенности при их сочетании, инициируют активацию процессов системного воспаления и нарушений синтеза оксида азота, что ведет к еще более быстрому прогрессированию микроангиопатии [14].

Имеющиеся на сегодняшний день методы изучения сосудистого русла (контрастная ангиография, магнитно-резонансная ангиография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография и пр.) не позволяют прижизненно оценить состояние микрососудистого русла и верифицировать наличие микроангиопатии. Диагностика ее возможна на основании косвенных признаков – нарушений когнитивных функций и выявляемых при помощи магнитно-резонансной томографии маркеров поражения мозгового вещества в виде малых (лакунарных) инфарктов, гиперинтенсивных поражений белого вещества, расширения периваскулярных пространств, микрокровоиз-

лияний и атрофии мозгового вещества [15]. Расширение периваскулярных пространств в настоящее время рассматривается как один из важнейших нейровизуализационных маркеров микроангиопатии – при обследовании 2612 пациентов пожилого и старческого возраста оно было выявлено у 16,2% обследованных [16]. Его наличие оказалось связанным с высоким риском развития подкоркового инфаркта, микрокровоизлияния и 4-кратным повышением риска развития деменции.

Одной из частых форм поражения малых церебральных артерий является амилоидная ангиопатия, характеризующаяся отложением  $\beta$ -амилоида в лептоменингеальных и кортикальных артериях и артериолах с нарушением их эластических свойств и значительно повышающая риск развития лобарных внутримозговых гематом и микрокровоизлияний [17]. Риск ее развития увеличивается с возрастом, наличие амилоидной ангиопатии ассоциировано с когнитивным снижением и развитием болезни Альцгеймера. Показано, что воспалительные и генетически детерминированные микроангиопатии более распространены в азиатской популяции, чем в европейской [18].

### ХРМК и поражение крупных артерий

Стенозирующее поражение магистральных артерий головы, а также артериальных стволов, расположенных проксимальнее Виллизиева круга, также связано с развитием церебральной гипоперфузии. Интересно, что на протяжении длительного периода времени, начиная с 1900-х годов, именно «уплотнение артериальной стенки» рассматривалось в качестве основной причины развития слабоумия (атеросклеротическая деменция) [19]. Важным фактором, ограничивающим приток артериальной крови к головному мозгу, является увеличение жесткости артериальной стенки аорты и крупных артерий. Гемодинамические нарушения в этой ситуации обусловлены не непосредственно стенозирующим, как правило, атеросклеротическим поражением, а нарушениями регуляции просвета сосудов. Как свидетельствуют результаты масштабного Рейкьявского исследования (включены 1860 пациентов), повышение жесткости стенки аорты (оценивалась на основании скорости распространения пульсовой волны и расчета каротидно-фemorального индекса) достоверным образом ассоциировано с выраженностью поражения перивентрикулярного белого вещества [20]. Более выраженное поражение мозгового вещества у включенных в исследование пожилых пациентов, обусловленное повышением жесткости сосудистой стенки, реализуется за счет вовлечения в патологический процесс артерий малого калибра и их ремоделированием.

Наблюдающееся с возрастом снижение эластичности сосудистой стенки регистрируется в первую очередь в крупных артериях эластического типа. Наиболее раннее повышение жесткости сосудистой стенки наблюдается в аорте, эти изменения предшествуют изменению физических свойств менее крупных артерий, в частности плечевой [21]. Повышение сосудистого сопротивления регистрируется еще до развития АГ. Примечательно, что уровень диастолического АД как правило идентичный при измерении в аорте и плечевой артерии, тогда как показатели систолического АД различаются в зависимости от диаметра артерии, что может рассматриваться в качестве одного из критериев стратификации сердечно-сосудистого риска [22].

Представляется вполне объяснимой зависимость выраженности поражения перивентрикулярного белого вещества, рассматриваемого в качестве маркера ХРМК, от степени повышения жесткости стенки аорты у лиц среднего возраста [23]. Следует отметить, что поражение перивентрикулярного белого вещества опережает развитие АГ у таких пациентов (соответствующие изменения по данным магнитно-резонансной томографии регистрируются уже

на стадии регипертензии). Такого рода раннее поражение мозгового вещества предположительно обусловлено анатомической близостью аорты, брахиоцефальных стволов и непосредственно церебральных артерий, что обеспечивает передачу высокого пульсового АД во внутричерепные мозговые структуры с последующим их поражением [24]. К раннему поражению вещества головного мозга при повышении жесткости стенки аорты и крупных артерий предрасполагают высокая потребность ткани головного мозга в притоке артериальной крови, а также недостаточность демпфирующих механизмов его сосудистой системы, наличие которых позволило бы уменьшить уровень пульсового АД и сгладить тем самым колебания сосудистой стенки [25]. Было установлено, что повышение жесткости аортальной стенки ассоциировано с поражением белого вещества не только у лиц пожилого возраста, имеющих и другие факторы сердечно-сосудистого риска, но и людей в возрасте 30–45 лет [26].

Ухудшение эластических свойств стенки крупных артерий наблюдается при их атеросклеротическом поражении и некоторых других патологических состояниях, в частности при гипергомоцистеинемии. В условиях экспериментального алиментарного повышения в крови концентрации гомоцистеина у здоровых добровольцев было показано повышение пульсового давления – маркера жесткости крупных артерий, при том что показатели эндотелийзависимой вазодилатации, обусловленной нарушением регуляции просвета мелких артерий, претерпевали незначительные изменения [27]. Можно вполне обоснованно предполагать, что нормализация сосудистого сопротивления позволила бы улучшить гемодинамическую ситуацию и способствовала бы замедлению темпов прогрессирования сосудистого поражения головного мозга в этих условиях.

### Основные подходы к лечению пациентов с ХРМК

Базовыми принципами лечения пациентов с ХРМК являются контроль факторов сердечно-сосудистого риска (применение антитромбоцитарных и антигипертензивных препаратов, статинов). Кроме того, для лечения таких больных широко применяют препараты, увеличивающие мозговой кровоток и нормализующие показатели микроциркуляции. Важным эффектом их назначения является не просто вазодилатация, а повышение чувствительности сосудистой стенки к естественным регуляторам просвета сосуда, в этой связи вполне уместным представляется использование термина «вазоактивные препараты». Одним из них является производное метилксантина – Вазонит (пентоксифиллин). Основные фармакологические эффекты препарата связаны со способностью неспецифического угнетения активности фосфодиэстеразы 4-го типа, что приводит к повышению содержания циклического 3,5-аденозинмонофосфата (АМФ) в тромбоцитах и эритроцитах наряду со снижением внутриклеточной концентрации ионов кальция, кроме того, пентоксифиллин обладает способностью блокировать аденозиновые рецепторы. Показана способность препарата оказывать выраженное положительное влияние на состояние микроциркуляции. Изменение реологических свойств крови связано в первую очередь с повышением деформируемости эритроцитов, а также со снижением вязкости цельной крови и дезагрегацией тромбоцитов. Своей способностью оказывать влияние на функциональные свойства эритроцитов пентоксифиллин отличается от большинства известных антиагрегантов. Одновременно препарат оказывает положительное воздействие на состояние гемодинамики вследствие вазодилатации со снижением общего и регионарного (церебрального) периферического сосудистого сопротивления, возрастание систолического и минутного объема сердца без значительного изменения частоты сердечных сокращений. Таким образом, пентоксифиллин устраняет

сосудистый спазм, активируя выработку простаглицлина, вызывает уменьшение концентрации фибриногена, активности адгезии и агрегации тромбоцита, что существенно снижает риск тромбообразования, повышает эластичность и снижает агрегационную способность эритроцитов. Представляется важным, что пентоксифиллин, оказывая за счет перечисленных эффектов снижение вязкости крови и приводя к улучшению состояния микроциркуляции, значимым образом не влияет на уровень общего периферического сосудистого сопротивления и системного АД [28]. Этот факт свидетельствует о том, что применение препарата в терапевтических дозировках является не только эффективным, но и безопасным. Снижение систолического, диастолического и среднего АД было зарегистрировано только у спонтанно гипертензивных крыс, которым препарат вводился на протяжении 6 нед в высоких дозировках (100 мг/кг массы тела в сутки) [29]. В последующем изучение влияния применения пентоксифиллина у человека проводилось и в клинических условиях. Результаты метаанализа данных 15 клинических исследований показали, что применение препарата не сопровождалось значимым изменением уровня систолического и диастолического АД, при том что на фоне его применения достоверно снижалась концентрация в крови фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и С-реактивного белка (уровень интерлейкина-6 не изменялся), при этом имело место нарастание эффекта по мере увеличения длительности приема препарата [30]. Следует также отметить наличие у пентоксифиллина способности увеличивать в тканях выработку оксида азота – мощного эндогенного регулятора сосудистого тонуса, обеспечивающего эффективную подстройку локального кровотока потребностям тканей в кислороде и глюкозе [31]. Наличие указанного эффекта дает основание предполагать восстановление ауторегуляторных механизмов сосудистой системы головного мозга.

Пентоксифиллин длительное время применяется в клинической практике у пациентов с окклюзирующими поражениями периферических артерий. Вместе с тем, результаты исследований, проведенных за последнее десятилетие, убедительно свидетельствуют о наличии у препарата более многообразных фармакологических эффектов. Установлено, что в терапевтических дозировках препарат оказывает ингибирующее действие на активность циркулирующих мононуклеаров, нейтрофилов и Т-лимфоцитов, а также снижает синтез провоспалительных цитокинов [32–34]. С указанными свойствами, а не только со способностью коррекции реологических свойств крови, может быть связано протективное действие на различные ткани, в том числе головной и спинной мозг в условиях острой ишемии [35]. Назначение пентоксифиллина экспериментальным животным с обратной ишемией головного мозга приводило к меньшей выраженности по сравнению с контролем двигательных и поведенческих нарушений [36]. Интересно, что, несмотря на различия клинических исходов, четких различий выраженности структурных изменений головного мозга у животных, получавших пентоксифиллин, и в группе сравнения обнаружено не было [37].

Выявлены и другие нейропротективные эффекты пентоксифиллина. В частности, полученные данные о способности препарата ингибировать процессы апоптоза, активированного острой церебральной ишемией в условиях эксперимента [38]. Антиапоптотический эффект оказался обусловлен повышением экспрессии продукта гена bcl-2. Применение пентоксифиллина в условиях острой церебральной ишемии и отека головного мозга сопровождается угнетением выработки ФНО- $\alpha$  и большей сохранностью гематоэнцефалического барьера [39]. При этом в условиях эксперимента применение пентоксифиллина приводило к уменьшению объема кортикального, но не стриарного инфаркта [40]. Также высказано предположение о том, что

Некоторые результаты сравнительного исследования эффективности препарата Вазонит в сравнении с Тренталом для лечения больных в ранний восстановительный период после ишемического инсульта средней тяжести в амбулаторно-поликлинической сети Москвы					
Показатель	Все больные (n=120)	Трентал (n=65)	Вазонит (n=55)		
			все	женщины	мужчины
Возраст, лет	64,5±1,1	65,1±1,6	63,8±1,5	66,2±2,5	61,5±1,6
Пол (ж/м)	66/54	39/26	27/28	27	28
<i>Индекс Бартел</i>					
до	82,9±2,0	84,3±2,4	81,2±3,2	79,0±4,9	83,4±4,4
после	94,6±1,5*	95,2±1,8*	94,0±2,6*	90,7±4,2*	97,1±2,9*
<i>Индекс Мэтью</i>					
до	65,6±1,5	66,3±1,9	64,8±2,5	62,0±3,8	67,5±3,2
после	75,8±1,1*	75,6±1,4*	76,1±1,9*	74,1±2,7*	78,0±2,6*
<i>Шкала MMSE</i>					
до	16,7±0,8	17,0±1,1	16,4±1,1	14,5±1,6	18,3±1,4
после	21,4±0,7*	19,8±1,0	23,3±0,8*	21,5±1,2*	25,1±0,9*
<i>Шкала Бека</i>					
до	18,2±0,7	19,0±0,9	17,5±1,2	21,0±1,5	15,3±1,4
после	10,6±0,6*	10,7±0,9*	10,5±0,9*	12,9±0,7*	9,0±1,1*
<i>Фибриноген</i>					
до	298,7±12,3	267,0±26,2	314,5±12,1	301,3±25,7	323,3±11,1
после	218,0±8,0*	212,0±19,9*	211,0±6,7*	198,8±13,6*	219,2±6,0*

\*Отличия достоверны по сравнению с исходным уровнем,  $p < 0,05$ .

антиапоптотический эффект применения пентоксифиллина обусловлен повышением в ткани головного мозга циклического АМФ [41]. Нейропротективный эффект пентоксифиллина может также быть реализован вследствие угнетения активности таких путей инициации и поддержания воспаления, как подавления активности толл-подобных рецепторов 4-го типа и ядерного фактора  $\kappa\text{B}$  [42]. Существуют доказательства влияния препарата на избыточную воспалительную реакцию тканей мозга в условиях ишемии и последующей реперфузии [43].

Наличие выраженного положительного влияния на реологические свойства крови, а также способность снижать регионарное сосудистое сопротивление и собственные нейропротективные эффекты пентоксифиллина привели к его активному применению для лечения больных с различными патогенетическими подтипами острого ишемического инсульта. Данной проблеме посвящено большое количество проведенных исследований, и в 2004 г. были представлены результаты метаанализа 5 сопоставимых по дизайну рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, в которые были включены 763 пациента, получавших пентоксифиллин и иные производные ксантинов [44]. Оказалось, что риск наступления летального исхода на протяжении первых 4 нед заболевания несколько снижался по сравнению с риском у пациентов, получавших плацебо (относительный риск 0,64, 95% доверительный интервал 0,41–1,02), при этом в одном из исследований было установлено значительное снижение летальности. Применение пентоксифиллина в острой стадии заболевания не оказывало существенного влияния на отдаленные исходы инсульта (относительный риск 0,70, 95% доверительный интервал 0,13–3,68). Авторы отмечают наличие несомненного положительного эффекта применения пентоксифиллина, превосходящего таковой у остальных препаратов, однако в силу разнородного дизайна исследований, в частности использованных критериев эффективности, результаты не могут быть полностью сопоставимы, что делает необходимым проведение новых исследований.

Широкое применение пентоксифиллин получил для лечения пациентов с различными формами хронических

расстройств мозгового кровообращения (дисциркуляторная энцефалопатия, сосудистая деменция, ХИМ). Для систематизированного обзора, посвященного оценке влияния препарата на темпы прогрессирования сосудистой деменции, из 20 опубликованных исследований было отобрано 4, сопоставимых по своему дизайну и удовлетворяющих требованиям доказательной медицины (рандомизированные, проведенные двойным слепым методом с применением плацебо). Все исследования позволили установить положительный эффект препарата, причем выраженность и достоверность отличий возрастали при использовании более жестких критериев диагностики сосудистой деменции [45].

Имеется отечественный опыт клинического применения пентоксифиллина (Вазонит) при лечении пациентов с расстройствами мозгового кровообращения. В поликлинической сети Москвы был проведен анализ эффективности использования высоких доз Вазонита для лечения больных с последствиями ишемического инсульта без тяжелого очагового неврологического дефицита [46]. Курс Вазонита по 1200 мг/сут 1 мес получили 55 больных. Таблетки Вазонит ретард пациенты принимали внутрь после еды, не разжевывая и запивая достаточным количеством жидкости утром и вечером. В группе сравнения 65 больных того же возраста и с такой же тяжестью неврологического заболевания получали Трентал также в дозировке по 1200 мг в день (по 400 мг 3 раза в день). До и после курса больные проходили стандартное комплексное обследование с использованием неврологических и нейропсихологических оценочных шкал, исследование реологических свойств крови. Комплексная оценка включала оценку выраженности неврологического дефицита (шкалы Бартел и Мэтью), нейропсихологическое тестирование (шкалы MMSE – Mini mental State Examination, Бека и тест Векслера), оценку качества жизни больных. Некоторые результаты сравнения эффектов препаратов представлены в таблице. В обеих группах была отмечена позитивная динамика ряда неврологических показателей, снизился уровень фибриногена в крови. Интересно отметить, что у женщин депрессия после инсульта встречается чаще, но позитивный антидепрессив-

ный эффект как правило более выражен. Динамика всех показателей была более значимой на фоне приема Вазонита, при этом наиболее выраженные статистически значимые различия регистрировались при обследовании по шкале MMSE в группе больных, получавших Вазонит. Различия носили достоверный характер как по сравнению с исходным уровнем, так и при сопоставлении с группой сравнения. Этот позитивный эффект относительно высоких доз пентоксифиллина на когнитивные функции отмечался и в ходе предыдущих исследований. Так, установлено улучшение памяти, внимания, других когнитивных функций, особенно у пожилых пациентов, на фоне длительного приема пентоксифиллина [45, 47]. Максимальная эффективность пентоксифиллина при ХИМ, заключающаяся в замедлении прогрессирования когнитивных нарушений, наблюдалась у пациентов с мультиинфарктной деменцией, но не с другими ее типами [48]. Следует отметить, что большинство рандомизированных клинических исследований по проблеме эффективности применения пентоксифиллина с целью замедления темпов прогрессирования деменции было проведено в 1980-х годах, что создает определенные сложности для интерпретации данных в соответствии с современными критериями диагностики деменции и додементных форм когнитивных нарушений. В целом же полученные положительные результаты дают основание рассматривать пентоксифиллин в качестве препарата для предупреждения развития сосудистой деменции у значительного числа пациентов с цереброваскулярными заболеваниями и сочетанной патологией головного мозга.

Исключительный интерес вызывает установленное за последние годы нефропротективное действие пентоксифиллина. Имеются данные об органопротективном его действии как в ранний период реперфузии после острой ишемии, так и в отдаленный ее период [49, 50]. Механизмы подобного эффекта сложны и окончательно не расщифрованы, однако есть основания полагать, что они реализуются вследствие ингибирующего влияния на процессы клеточной пролиферации, подавления выработки медиаторов воспаления (ФНО- $\alpha$ ), уменьшения образования свободных радикалов [51]. Авторы отметили выраженное уменьшение протеинурии в результате монотерапии пентоксифиллином. В последующем было проведено сравнительное рандомизированное исследование применения каптоприла и пентоксифиллина у 130 больных (по 65 в каждой группе) с СД с нормальным уровнем АД [52]. В качестве критерия эффективности лечения использовался уровень микроальбуминурии. По завершении 6-месячного курса терапии оказалось, что нефропротективные свойства пентоксифиллина полностью сопоставимы с таковыми у ингибитора ангиотензинпревращающего фермента.

Последующий анализ рандомизированных клинических исследований (включены 705 пациентов с хронической болезнью почек различной степени выраженности) полностью подтвердил нефропротективный эффект препарата, в особенности в комбинации с ангиотензинпревращающим ферментом или блокатором рецепторов ангиотензина [53]. В качестве основного критерия эффективности комбинированной терапии использовался уровень микроальбуминурии, значения которой снижались на фоне проводимого лечения. Следует отметить, что снижение уровня микроальбуминурии на фоне приема пентоксифиллина не сопровождается уменьшением концентрации в крови креатинина и изменением показателей системного АД [54]. Полученные данные должны быть учтены при выборе терапевтической тактики у больных с ХРМК на фоне АГ и СД, которые протекают с поражением органов-мишеней, в частности почек.

Большой интерес привлекает возможность применения пентоксифиллина у больных с расстройствами кровообращения в вертебрально-базилярной системе, в частности

при ишемическом поражении различных отделов слухового и вестибулярного анализаторов. Так, результаты плацебо-контролируемого 4-недельного исследования применения пентоксифиллина в дозе 1800 мг/сут у 60 больных с односторонним острым ишемическим поражением внутреннего уха позволили отметить достоверное восстановление нарушенных функций, сочетающееся с достоверным повышением локального кровотока [55]. В другой серии наблюдений из 24 пациентов с остро возникшей односторонней сенсоневральной тугоухостью сосудистой этиологии положительный эффект был отмечен в 18 случаях применения пентоксифиллина как в качестве монотерапии, так и в комбинации с невысокими дозами кортикостероидов [56]. Положительный эффект указанной комбинации отмечали и другие авторы [57], однако необходим анализ результатов рандомизированных многоцентровых исследований, который бы позволил аргументированно высказаться о целесообразности ее широкого применения. Необходимо отметить, что положительный эффект наблюдался только при сосудистом характере поражения и отсутствовал при другой этиологии слуховых расстройств, в частности травме внутреннего уха [58, 59].

Фармакокинетика пентоксифиллина характеризуется высокой абсорбцией при приеме внутрь. Отличительными особенностями пролонгированной формы являются непрерывное высвобождение препарата и его равномерная абсорбция. При пероральном приеме происходит образование двух основных фармакологически активных метаболитов: 1-5-гидроксигексил-3,7-диметилксантин (метаболит I) и 1-3-карбоксипропил-3,7-диметилксантин (метаболит V), концентрация которых в плазме крови соответственно в 5 и 8 раз выше, чем пентоксифиллина. Максимальная концентрация препарата при пероральном приеме наблюдается через 1 ч, а для пролонгированных форм – 2–4 ч. Практически весь препарат выводится почками (до 94%) в виде метаболитов. При нарушении функции печени отмечаются удлинение периода полувыведения и повышение биодоступности.

Значительные удобства для больного предоставляет ретардированная форма пентоксифиллина – Вазонит ретард (содержит 600 мг пентоксифиллина). Этот препарат обеспечивает непрерывное высвобождение активного вещества и его равномерное всасывание из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация пентоксифиллина и его активных метаболитов в плазме достигается через 3–4 ч и сохраняется на терапевтическом уровне около 12 ч, что позволяет принимать препарат всего 2 раза в сутки.

При назначении Вазонита необходимо учитывать возможность потенцирования действия лекарственных средств, влияющих на свертывающую систему крови (непрямые и прямые антикоагулянты, антиагреганты), антибиотиков (в том числе цефалоспоринов – цефамандола, цефаперазона, цефотетана, вальпроевой кислоты). В то же время результаты клинического исследования показали, что назначение пентоксифиллина на фоне двойной антиагрегантной терапии (ацетилсалициловая кислота и клопидогрел) не сопровождается существенным дополнительным антиагрегантным эффектом [60]. Также возможно повышение эффективности некоторых гипотензивных препаратов, инсулина и пероральных сахароснижающих средств. Циметидин повышает концентрацию Вазонита в плазме крови (риск возникновения побочных эффектов). Совместное назначение Вазонита с другими ксантинами может приводить к чрезмерному эмоциональному возбуждению, тахикардии, нарушению сна. Не обладая выраженным ulcerогенным действием, препарат может применяться у пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта, при непереносимости прочих антиагрегантов.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о значительной эффективности Вазонита (пентоксифиллин)

при лечении пациентов с расстройствами мозгового кровообращения. Применение препарата приводит к улучшению состояния микроциркуляции и тканевой перфузии, не оказывая значимого влияния на уровень системного АД. Учитывая сложные механизмы и многообразие оказываемых клинических эффектов, особые преимущества от приема Вазонита могут получить пациенты с расстройствами мозгового кровообращения и заболеваниями почек, в частности диабетической нефропатией. Применение препарата возможно у пациентов с нормальным уровнем АД, а у больных АГ его назначение, как правило, не требует изменения режима проводимой антигипертензивной терапии. Возможно одновременное применение Вазонита и антитромбоцитарных препаратов, в частности ацетилсалициловой кислоты. Начинать лечение следует с внутривенного введения Вазонита по 50–300 мг/сут струйно на 10–20 мл физиологического раствора или капельно (на 200–300 мл физиологического раствора). В последующем препарат назначается перорально по 600 мг/сут на несколько месяцев.

#### Литература/References

- Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001. / Gusev E.I., Skvortsova V.I. Ishemia golovnogo mozga. M.: Meditsina, 2001. [in Russian]
- Lammie G, Brannan F, Slattery J, Warlow C. Nonhypertensive cerebral small-vessel disease. An autopsy study. *Stroke* 1997; 28 (11): 2222–9.
- Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol* 2010; 9 (7): 689–701.
- Zhang M, Chen M, Wang Q et al. Relationship between cerebral microbleeds and cognitive function in lacunar infarct. *J Int Med Res* 2013; 41 (2): 347–55.
- Жетишев Р.Р., Михайлова Н.А., Камчатнов П.Р., Иващенко Р.А. Асимптомные инфаркты головного мозга: факторы риска и когнитивные нарушения. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. Инсульт. 2014; 3 (2): 3–7. / Zhetishev R.R., Mikhailova N.A., Kamchatnov P.R., Ivashchenko R.A. Asimptomnye infarkty golovnogo mozga: faktory riska i kognitivnye narusheniya. Zhurn. neurologii i psikhiiatrii im. S.S.Korsakova. Insult. 2014; 3 (2): 3–7. [in Russian]
- De la Torre J. Cardiovascular risk factors promote brain hypoperfusion leading to cognitive decline and dementia. *Cardiovasc Psychiatry Neurol* 2012; 2012.
- Palacio S, McClure L, Benavente O et al. Lacunar strokes in patients with diabetes mellitus: risk factors, infarct location, and prognosis: the secondary prevention of small subcortical strokes study. *Stroke* 2014; 45 (9): 2689–94.
- Cai Z, Wang C, He W et al. Cerebral small vessel disease and Alzheimer's disease. *Clin Interv Aging* 2015; 10: 1695–704.
- Blinder P, Tsai P, Kaufhold J et al. The cortical angiome: an interconnected vascular network with noncolumnar patterns of blood flow. *Nat Neurosci* 2013; 16: 889–97.
- Nishimura N, Rosidi N, Iadecola C, Schaffer C. Limitations of collateral flow after occlusion of a single cortical penetrating arteriole. *J Cereb Blood Flow Metab* 2010; 30: 1914–27.
- Sörös P, Whitehead S, Spence J, Hachinski V. Antihypertensive treatment can prevent stroke and cognitive decline. *Nat Rev Neurol* 2013; 9: 174–8.
- Riba-Llena I, Nafria C, Mundet X et al. Assessment of enlarged perivascular spaces and their relation to target organ damage and mild cognitive impairment in patients with hypertension. *Eur J Neurol* 2016; 23: 1044–50.
- Derosa G, Maffioli P. A review about biomarkers for the investigation of vascular function and impairment in diabetes mellitus. *Vasc Health Risk Manag* 2016; 12: 415–9.
- Kampoli A, Tousoulis D, Briasoulis A et al. Potential pathogenic inflammatory mechanisms of endothelial dysfunction induced by type 2 diabetes mellitus. *Curr Pharm Des* 2011; 17 (37): 4147–58.
- Zwanenburg J, van Osch M. Targeting Cerebral Small Vessel Disease With MRI. *Stroke* 2017; 48: 3175–82.
- Ding J, Sigurdsson S, Jónsson P et al. Large Perivascular Spaces Visible on Magnetic Resonance Imaging, Cerebral Small Vessel Disease Progression, and Risk of Dementia. The Age, Gene/Environment Susceptibility–Reykjavik Study. *JAMA Neurol* 2017; 74 (9): 1105–12.
- McLauchlan D, Malik G, Robertson N. Cerebral amyloid angiopathy: subtypes, treatment and role in cognitive impairment. *J Neurol* 2017; 264: 2184–6.
- Hilal S, Mok V, Youn Y et al. Prevalence, risk factors and consequences of cerebral small vessel diseases: data from three Asian countries. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2017; 88 (8): 45–9.
- Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia. *Neuron* 2013; 80 (4): 844–66.
- Cooper L, Woodard T, Sigurdsson S et al. Cerebrovascular Damage Mediates Relations Between Aortic Stiffness and Memory. *Hypertension* 2016; 67: 176–82.
- Nichols W, O'Rourke M. McDonald's blood flow in arteries: theoretical, experimental and clinical principles, 5th edn. Hodder Arnold Publishing, London. 2005.
- Kollias A, Lagou S, Zeniodi M et al. Association of central versus brachial blood pressure with target-organ damage: systematic review and meta-analysis. *Hypertension* 2016; 67 (1): 183–90.
- Barnes J, Harvey R, Zuk S et al. Aortic hemodynamics and white matter hyperintensities in normotensive postmenopausal women. *J Neurol* 2017; 264: 938.
- Townsend R, Black H, Chirinos J et al. Clinical use of pulse wave analysis: proceedings from a symposium sponsored by North American artery. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2015; 17 (7): 503–13.
- Webb A, Simoni M, Mazzucco S et al. Increased cerebral arterial pulsatility in patients with leukoaraiosis: arterial stiffness enhances transmission of aortic pulsatility. *Stroke* 2012; 43 (10): 2631–6.
- Pase M, Himali J, Mitchell G et al. Association of aortic stiffness with cognition and brain aging in young and middle-aged adults: the Framingham third generation cohort study. *Hypertension* 2016; 67 (3): 513–9.
- Davis K, Pearson H, Moat S et al. Acute hyperhomocysteinaemia affects pulse pressure but not microvascular vasodilator function. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52 (3): 327–32.
- Plotnikov MF, Aliev OI, Nosarev AV et al. Relationship between arterial blood pressure and blood viscosity in spontaneously hypertensive rats treated with pentoxifylline. *Biorheology* 2016; 53 (2): 93–107.
- Plotnikov MB, Aliev OI, Shamanaev AY et al. Effects of pentoxifylline on hemodynamic, hemorheological, and microcirculatory parameters in young SHR during arterial hypertension development. *Clin Exp Hypertens* 2017; 39 (6): 570–8.
- Brie D, Sahebkar A, Penson P et al. Effects of pentoxifylline on inflammatory markers and blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2016; 34 (12): 2318–29.
- Banihani SA, Abu-Alhajja R, Amarín Z, Alzoubi K. Pentoxifylline increases the level of nitric oxide produced by human spermatozoa. *Andrologia* 2018; 50 (2). DOI: 10.1111/and.12859
- Laurat E, Poirier B, Tupin E et al. In vivo downregulation of T helper cell 1 immune responses reduces atherogenesis in apolipoprotein E-knockout mice. *Circulation* 2001; 104: 197–202.
- Samardzic T, Jankovic V, Stosic-Grujicic S et al. Pentoxifylline inhibits the synthesis and IFN-gamma-inducing activity of IL-18. *Clin Exp Immunol* 2001; 124: 274–81.
- Dolatbadi H, Zarrindast M, Reisi P, Nasehi M. The Effects of Pentoxifylline on Serum Levels of Interleukin 10 and Interferon Gamma and Memory Function in Lipopolysaccharide-induced Inflammation in Rats. *Adv Biomed Res* 2017; 6: 110–5.
- Savas S, Delibas N, Savas C et al. Pentoxifylline reduces biochemical markers of ischemia-reperfusion induced spinal cord injury in rabbits. *Spinal Cord* 2002; 40: 224–9.
- Bruno R, Marques T, Batista T et al. Pentoxifylline treatment improves neurological and neurochemical deficits in rats subjected to transient brain ischemia. *Brain Res* 2009; 13: 1260: 55–64.
- Movassaghi S, Nadia Sharifi Z, Soleimani M et al. Effect of Pentoxifylline on Ischemia-induced Brain Damage and Spatial Memory Impairment in Rat. *Iran J Basic Med Sci* 2012; 15 (5): 1083–90.
- Sari S, Hashemi M, Mahdian R et al. The Effect of Pentoxifylline on bcl-2 Gene Expression Changes in Hippocampus after Ischemia-Reperfusion in Wistar Rats by a Quatitative RT-PCR Method. *Iran J Pharm Res* 2013; 12 (3): 495–501.
- Vakili A, Mojarrad S, Akhavan M, Rashidy-Pour A. Pentoxifylline attenuates TNF- $\alpha$  protein levels and brain edema following temporary focal cerebral ischemia in rats. *Brain Res* 2011; 1377: 119–25.
- Vakili A, Khorasani Z. Post-ischemic treatment of pentoxifylline reduces cortical not striatal infarct volume in transient model of focal cerebral ischemia in rat. *Brain Res* 2007; 1144: 186–91.
- Park JH, Kim SE, Jin JJ et al. Pentoxifylline Alleviates Perinatal Hypoxic-Ischemia-Induced Short-term Memory Impairment by Suppressing Apoptosis in the Hippocampus of Rat Pups. *Int Neurobiol J* 2016; 20 (2): 107–13.
- Xia DY, Zhang HS, Wu LY et al. Pentoxifylline Alleviates Early Brain Injury After Experimental Subarachnoid Hemorrhage in Rats: Possibly via Inhibiting TLR 4/NF- $\kappa$ B Signaling Pathway. *Neurochem Res* 2017; 42 (4): 963–74.
- Dong J, Yuan X, Xie W. Pentoxifylline exerts anti-inflammatory effects on cerebral ischemia reperfusion induced injury in a rat model via the p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathway. *Mol Med Rep* 2018; 17 (1): 1141–7.
- Bath PM, Bath-Hextall FJ. Pentoxifylline, propentofylline and pentifylline for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 3: CD000162.
- Sha MC, Callahan CM. The efficacy of pentoxifylline in the treatment of vascular dementia: a systematic review. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2003; 17 (1): 46–54.

46. Бойко А.Н., Камчатнов П.Р., Чугунов А.В. и др. Патогенетический подход к лечению больных с вертебрально-базиллярной недостаточностью. *Врач.* 2005; 11: 7–13. / Boiko A.N., Kamchatnov P.R., Chugunov A.V. i dr. Patogeneticheskii podkhod k lecheniiu bol'nykh s vertebral'no-baziliarnoi nedostatochnosti. *Vrach.* 2005; 11: 7–13. [in Russian]
47. Roman G. Perspectives in the treatment of vascular dementia. *Drugs Today (Barc)* 2000; 36 (9): 641–53.
48. McCarty M, O'Keefe J, Di Nicolantonio J. Pentoxifylline for vascular health: a brief review of the literature. *Open Heart* 2016; 3 (1): e000365.
49. Teruya R, Fagundes D, Oshima C et al. effects of pentoxifylline into the kidneys of rats in a model of unilateral hindlimb ischemia/reperfusion injury. *Acta Cir Bras* 2008; 23 (1): 29–35.
50. Inal M, Kanbak G. Prevention of ischemia-reperfusion-induced oxidative injury in liver by allopurinol and pentoxifylline. *Transplantationsmedizin* 2006; 18: 29–32.
51. Banfi C, Sironi L, De Simoni G et al. Pentoxifylline prevents spontaneous brain ischemia in stroke-prone rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 310 (3): 890–5.
52. Rodríguez-Moran M, Guerrero-Romero F. Pentoxifylline is as effective as captopril in the reduction of microalbuminuria in non-hypertensive type 2 diabetic patients – a randomized, equivalent trial. *Clin Nephrol* 2005; 64 (2): 91–7.
53. Liu D, Wang L, Li H et al. Pentoxifylline plus ACEIs/ARBs for proteinuria and kidney function in chronic kidney disease: a meta-analysis. *J Int Med Res* 2017; 45 (2): 383–98.
54. Jiang X, Zhou S, Yao J et al. Effect of pentoxifylline in proteinuric chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Nephrol* 2016; 29 (5): 653–62.
55. Incandela L, Cesarone MR, Belcaro G et al. Treatment of vascular inner ear disease with pentoxifylline: a 4-week, controlled, randomized trial. *Angiology* 2002; 53 (Suppl. 1): S19–22.
56. Kiris M, Cankaya H, Icli M, Kutluhan A. Retrospective analysis of our cases with sudden hearing loss. *J Otolaryngol* 2003; 32 (6): 384–7.
57. Gouveris H, Mewes T, Maurer J, Mann W. Steroid and vasoactive treatment for acute deafness after attempted hearing preservation acoustic neuroma surgery. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2005; 67 (1): 30–3.
58. De Barros F, Penido N, Ramos H et al. Audiological evaluation of twenty patients receiving pentoxifylline and prednisone after sudden deafness: prospective study. *Int Tinnitus J* 2003; 9 (1): 17–22.
59. Echarri RM, Rivera T, Mate MA, Cobeta I. Sudden deafness: efficacy of a therapeutic protocol. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2000; 51 (6): 490–4.
60. Ueno M, Ferreira J, Tomasello S et al. Impact of pentoxifylline on platelet function profiles in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease on dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel. *JACC Cardiovasc Int* 2011; 4 (8): 905–12.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

**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

**Казаков Алексей Юрьевич** – д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

**Умарова Хади Ясуевна** – д-р мед. наук, проф., ООО «НМЦ профессора Умаровой Х.Я.»

**Абиева Амалия Раидиновна** – аспирант каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

# Случай тяжелой поздней генерализованной миастении с преимущественным поражением бульбарной мускулатуры: описание случая и обзор литературы

А.В.Сердюк<sup>✉1</sup>, Е.А.Ковражкина<sup>1</sup>, Н.В.Вяткина<sup>2</sup>

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

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

✉ aserdyuk@gmail.com

Миастения гравис, по современным представлениям, является неоднородной группой аутоиммунной патологии с постсинаптическим дефектом нервно-мышечной передачи и может классифицироваться по распространенности поражения, детекции специфических антител, возрасту начала заболевания, наличию патологии вилочковой железы. Такая клинко-патогенетическая неоднородность создает трудности в диагностике и лечении заболевания. При позднем (старше 50 лет) дебюте миастении заболевание часто имеет особенности течения и проявлений: преимущественное поражение бульбарной мускулатуры, тяжелое прогрессирующее течение, недостаточная эффективность терапии. При наличии сосудистой отягощенности пациентам старшего возраста с миастенией часто ошибочно выставляется диагноз церебрального инсульта. Представленный случай тяжелой генерализованной миастении с бульбарным синдромом у пациентки 60 лет показывает особенности течения этого заболевания при позднем дебюте.

**Ключевые слова:** миастения гравис, миастенический криз, поздний дебют, клинический случай.

**Для цитирования:** Сердюк А.В., Ковражкина Е.А., Вяткина Н.В. Случай тяжелой поздней генерализованной миастении с преимущественным поражением бульбарной мускулатуры: описание случая и обзор литературы. Consilium Medicum. 2018; 20 (2): 59–62. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.2.59-62

## Case reports

### A case of severe generalized myasthenia with late onset and predominant lesion of bulbar muscles: the case report and review

A.V.Serdyuk<sup>✉1</sup>, E.A.Kovrazhkina<sup>1</sup>, N.V.Vyatkina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>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;

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

✉ aserdyuk@gmail.com

#### Abstract

Myasthenia gravis according to modern concepts is a heterogeneous group of autoimmune pathology with a postsynaptic neuromuscular transmission defects and can be classified by the prevalence of the lesion, the detection of specific antibodies, the age at onset of the disease, the presence of thymus pathology. Such a clinico-pathogenetic heterogeneity creates difficulties in the diagnostics and treatment of the disease. With late (over 50 years) myasthenia gravis debility, the disease often has flow characteristics: a predominant lesion of bulbar musculature, a severe progressive course, a lack of proper effect from the therapy. If in patients with myasthenia gravis of older age there is vascular load, then it is often mistakenly diagnosed with cerebral stroke. Presented case severe generalized myasthenia gravis with bulbar syndrome in a patient of 60 years old, shows the features of the course of this disease with late debut.

**Key words:** myasthenia gravis, myasthenic crisis, late onset, case report.

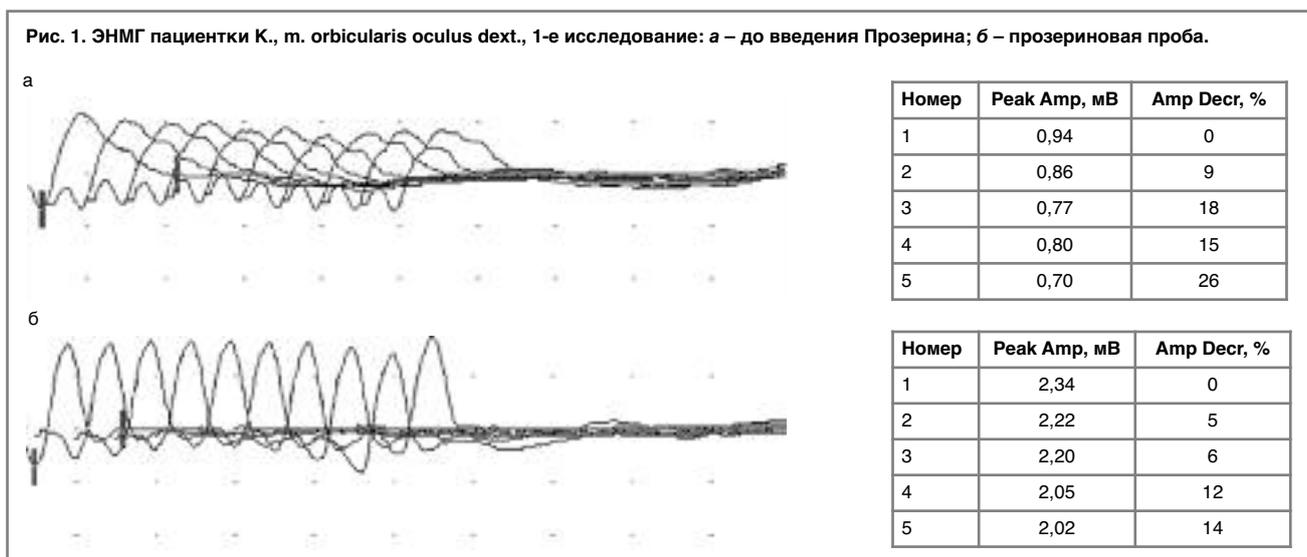
**For citation:** Serdyuk A.V., Kovrazhkina E.A., Vyatkina N.V. A case of severe generalized myasthenia with late onset and predominant lesion of bulbar muscles: the case report and review. Consilium Medicum. 2018; 20 (2): 59–62. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.2.59-62

Нарушения нервно-мышечной передачи могут быть иммунологической, токсической и генетической природы. Наиболее распространенным из этих расстройств является миастения гравис, представляющая собой, по современным представлениям, гетерогенную группу аутоиммунной патологии с постсинаптическим дефектом нервно-мышечной трансмиссии. Миастения может классифицироваться по распространенности поражения (глазная или генерализованная), по детекции специфических антител [к рецепторам ацетилхолина, рецептору мышечной специфической тирозинкиназы (muscle-specific receptor tyrosine kinase – MuSK), белку 4, связанному с рецептором липопротеинов низкой плотности (low-density lipoprotein receptor-related protein 4), серонегативная], по возрасту начала заболевания (до пубертата – ювенильная, моложе 50 лет, старше 50 лет), наличию патологии вилочковой железы (атрофия, гиперплазия, гилома) [1]. Такая клинко-патогенетическая гетерогенность создает трудности в диагностике миастении и требует индивидуализиро-

ванного подхода к лечению. Так, MuSK-позитивная миастения проявляется частым поражением бульбарных, лицевых и дыхательных мышц, более тяжелым течением с развитием кризов, низкой чувствительностью к антихолинэстеразным препаратам [2–4].

В последнее время в мире отмечается рост частоты случаев миастении гравис в позднем возрасте, что связывают с лучшей диагностикой этого заболевания [5, 6]. В 15% случаев бульбарные симптомы могут быть начальным проявлением миастении, часто серонегативной [7, 8]. В позднем возрасте у пациентов, коморбидных по сосудистой патологии, особенно при наличии поражения бульбарной мускулатуры, отсутствии чувствительности к антихолинэстеразным препаратам, антител к рецепторам ацетилхолина, при миастении, часто ошибочно выставляется диагноз церебрального инсульта [9–11].

Для каждого пациента с миастенией требуется индивидуально подобранная терапия [1]. Стабильная ремиссия может быть достигнута у каждого четвертого пациента с



наличием антител к рецепторам ацетилхолина или с серонегативной миастенией, в остальных случаях сохраняется риск миастенических кризов [12, 13]. Наиболее частой ошибкой в терапии, приводящей к миастеническому кризу, является быстрое снижение дозы иммуносупрессантов [1].

Представляем описание клинического случая миастении гравис, дебютировавшей в позднем возрасте с преимущественного поражения бульбарной мускулатуры, имеющей тяжелое течение и требующей массивной иммуносупрессивной терапии.

#### Клинический случай

Пациентка К., 60 лет, госпитализирована в нейрореанимационное отделение (НРО) ГКБ №31 16.04.2016 с жалобами на нарушение глотания.

Анамнез заболевания: заболела остро 13.04.2016, когда нарушилось глотание – появилось поперхивание твердой и жидкой пищей. В связи с сохраняющейся в течение 3 дней дисфагией машиной скорой медицинской помощи доставлена в стационар с направительным диагнозом «ишемический инсульт в вертебрально-базиллярной системе». Утверждала, что изменение тембра голоса по типу глухости, носового оттенка отмечает давно, на нарушение артикуляции не жаловалась.

Анамнез жизни: длительно страдает гипертонической болезнью с повышением артериального давления (АД) до 200/100 мм рт. ст., адаптирована к АД 140–150/80 мм рт. ст., постоянно принимает гипотензивную терапию (Эгилок, Коринфар, аналарил). Со слов пациентки, в 2010 г. перенесла инсульт с глазодвигательными нарушениями (птоз правого века), полным восстановлением. В течение последних 25 лет страдает псориазом, осложненным полиартритом. Инвалид II группы.

При поступлении в НРО у пациентки объективно при осмотре: состояние средней тяжести. Гиперстенического телосложения, повышенного питания. Обширные псориазные бляшки бледно-розового цвета с шелушением на задней поверхности шеи, пояснице с переходом на ягодицы и наружную поверхность бедер, на локтевых сгибах. Деформация обоих коленных суставов, мелких суставов кистей и стоп, пальцев на руках и ногах, брахидактилия. Частота дыхательных движений (ЧДД) 16 в минуту. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 70 уд/мин. АД 130/80 мм рт. ст.

Неврологический статус: в сознании, ориентирована, контактна. Менингеальных знаков нет. Дисфония, дизартрия. Зрачки равны, фотореакции сохранены. Движения глазных яблок в полном объеме. Лицо симметрично. Язык по средней линии. Глоточные рефлексы отсутствуют. Дис-

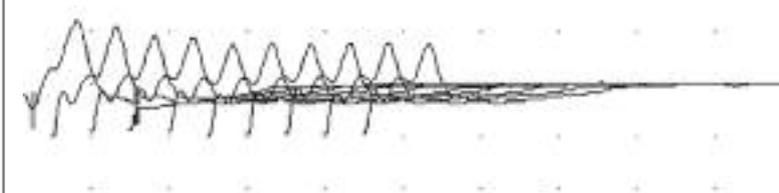
фагия при глотании твердой и жидкой пищи. Парезов нет. Сухожильные рефлексы симметричны. Патологических знаков нет. Мышечный тонус не изменен. Чувствительность сохранна. Координаторные пробы выполняет.

Проводилось лечение ишемического инсульта. 15.04.2016 пожаловалась на слезотечение из левого глаза и двоение при взгляде влево. К 19.04.2016 выраженность дисфагии значительно уменьшилась, была переведена в отделение неврологии с тем же диагнозом: ишемический инсульт в вертебрально-базиллярной системе от 13.04.2016; последствия перенесенного ишемического инсульта в вертебрально-базиллярной системе от 2010 г.; гипертоническая болезнь 3-й степени, риск 4; атеросклероз сосудов головного мозга; псориаз; псориатический полиартрит.

Проведены дополнительные обследования с помощью лабораторных и инструментальных методов, врачей-специалистов. В общем анализе крови выявлено незначительное понижение уровня гемоглобина до 116 г/л; в общем анализе мочи, биохимическом анализе крови, коагулограмме, на рентгенограмме грудной клетки патологических изменений не обнаружено; на электрокардиограмме (ЭКГ) – признаки гипертрофии левого желудочка с изменениями миокарда. При компьютерной томографии (КТ) головного мозга выявлено лакунарное поражение лобных долей. При ультразвуковом дуплексном исследовании брахиоцефальных артерий отмечен атеросклероз внечерепных отделов без гемодинамически значимых стенозов. Диагноз офтальмолога: начальная катаракта ОУ, гипертоническая ангиопатия сетчатки.

В связи с колебаниями тяжести дисфагии (нарастание во второй половине дня, особенно к вечеру), присоединением двоения, усиливающегося к вечеру, отсутствием признаков альтернирующего синдрома и признаков инсульта в стволе головного мозга на КТ у пациентки заподозрена миастения гравис, назначены электронейромиография (ЭНМГ) и прозериновая проба.

20.04.2016 были проведены ЭНМГ и прозериновая проба (рис. 1). В мимических мышцах (m. orbicularis oculus, m. orbicularis oris) обнаружены ЭНМГ-признаки нарушения нервно-мышечной передачи по постсинаптическому типу – декремент М-ответов до 26% при ритмической стимуляции лицевого нерва, снижение амплитуды 1-го М-ответа до 0,94 мВ (норма более 1 мВ), постактивационное облегчение и истощение (см. рис 1, а). Небольшой декремент М-ответов – до 10% – зарегистрирован и в мышце кисти (m. abductor pollicis brevis). После введения подкожно 2 мл 0,05% Прозерина отмечены нарастание амплитуды 1-го М-ответа до 2,34 мВ и уменьшение декремента до 14%, проба расценена как положительная

Рис. 2. ЭНМГ пациентки К., *m. orbicularis oculus dext.*, 2-е исследование на фоне действия Прозерина.

Номер	Peak Amp, мВ	Amp Decr, %
1	0,87	0
2	0,75	14
3	0,65	25
4	0,61	30
5	0,56	36

(см. рис. 1, б), при этом жалобы на двоение изображений предметов по горизонтали и дизартрия сохранялись.

В связи с полученными миографическими данными проведена КТ органов грудной клетки, не выявившая патологии органов средостения.

К лечению с 24.04.2016 был добавлен Прозерин подкожно, 26.04.2016 препарат был заменен на таблетки пиридостигмина бромид (Калимина) по 30 мг 3 раза в день. На фоне лечения уменьшилась выраженность дисфагии, но жалобы на периодическое двоение к вечеру и дизартрия сохранялись. Пациентка была выписана 27.04.2016 с рекомендацией обратиться в миастенический центр.

Повторно поступила в ГKB №31 30.05.2016 по скорой помощи с направительным диагнозом «ишемический инсульт в вертебрально-базиллярной системе» и жалобами на внезапное нарушение речи и глотания. Госпитализирована в НРО.

Анамнез заболевания: после обращения в миастенический центр установлен диагноз – миастения, поздняя генерализованная форма с преимущественным поражением краниобульбарной мускулатуры (Зв). Назначено лечение Метипредом 48 мг 1 раз утром через день.

Неврологический статус: в сознании, ориентирована, контактна. Менингеальных знаков нет. Голос гнусавый. Зрачки равны, фотореакции сохранены. Не доводит глазные яблоки вверх и вниз, диплопия при взгляде влево. Лицо симметрично, гипомимично, не надувает щеки, при закрывании глаз веки не полностью смыкаются. Грубая дисфагия, умеренная дизартрия, глоточный и небный рефлексы снижены. Провисание небной занавески справа. Язык по средней линии. Парезов нет. Сухожильные рефлексы D=S. Патологических знаков нет. Мышечный тонус снижен, симметричен. Чувствительность сохранена. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно с двух сторон.

Назначено лечение: Солу-медрол 1000 мг на физиологическом растворе №4, Прозерин 1 мл 3 раза в день подкожно, в связи с грубой дисфагией установлен назогастральный зонд.

На фоне проводимого лечения выявлена положительная динамика: дисфагия значительно уменьшилась, 03.06.2016 зонд был удален, пациентка переведена в отделение неврологии. При выписке из стационара 14.06.2016 сохранялись полуптоз справа, легкая дисфагия, преимущественно при глотании жидкой пищи, дисфония, дизартрия, провисание небной занавески справа, резкое снижение глоточного и небного рефлексов, т.е. отмечена явная положительная динамика в состоянии (уменьшение выраженности нарушений глотания от практически афагии до легкого периодического поперхивания), но полной компенсации проявлений миастенического синдрома достигнуть не удалось. Была выписана на терапии: Метипред 48 мг 1 раз утром через день, пиридостигмина бромид (Калимин) 60 мг 3 раза в день.

Далее пациентка наблюдалась в миастеническом центре, состояние было стабильное, сохранялись редкие поперхивания, периодическое двоение, более выраженные к вече-

ру. Проводилось постепенное снижение дозы Метипреда и пиридостигмина бромид. При достижении дозы Метипреда 20 мг через день и полной отмены Калимина вновь возникли нарушение глотания – до афагии, постоянное двоение, общая слабость, в связи с чем 10.12.2017 самотечком обратилась в ГKB №31 и была госпитализирована в неврологическое отделение с диагнозом «миастения».

Настоящее состояние при поступлении тяжелое. Одышка с ЧДД до 26 в минуту в покое. Ортопноэ. ЧСС 74 уд/мин, АД 125/70 мм рт. ст.

В неврологическом статусе: в сознании, ориентирована, контактна. Возбуждена, тревожна. Менингеальных знаков нет. Дизартрия, дисфония. Двусторонний птоз, больше слева. Расходящееся косоглазие. Зрачки равны. Лицо симметрично, гипомимия, двусторонняя слабость мимических мышц. Глоточный и небный рефлексы резко снижены, небная занавеска провисает. Грубая дисфагия. Язык по средней линии. Слабость проксимальных мышц 4 балла. Сухожильные рефлексы D=S. Патологических знаков нет. Чувствительность сохранена. Координаторных нарушений нет. Положительные миастенические пробы: птоз и косоглазие нарастают при фиксации зрения, сжатии кистей рук. Передвижение ограничено пределами палаты из-за выраженной общей слабости, нарастающей при физической нагрузке.

Назначено лечение: Метипред 48 мг/сут ежедневно, Прозерин 1 мл 3 раза в день подкожно. 14.12.2017 проведена ЭНМГ (рис. 2), выявившая нарушения нервно-мышечной передачи по постсинаптическому типу (декремент М-ответов 36%, снижение амплитуды 1-го М-ответа до 0,87 мВ), сохранявшиеся на фоне введения Прозерина.

Несмотря на проводимое лечение, у пациентки наблюдалось нарастание степени нарушения глотания до афагии, сохранялись тяжелые дыхательные нарушения, ортопноэ, бронхорея, неустойчивость ЧСС и АД. В поведении пациентки появились возбуждение, негативистичность, постоянное требование инъекции Прозерина. С клиническими проявлениями смешанного (миастенического и холинергического) криза 14.12.2017 была переведена в НРО, где на фоне проводимого лечения (Метипред 48 мг/сут, отмена антихолинэстеразных препаратов, кислородотерапия, санация трахеобронхиального дерева) удалось добиться регресса дыхательных нарушений, при этом сохранялись афагия, глазодвигательные нарушения, общая слабость. В связи с отсутствием необходимости в дыхательной поддержке 18.12.2017 переведена в неврологическое отделение.

В связи с сохраняющейся тяжелой декомпенсацией генерализованной миастении было принято решение провести курс лечения внутривенными иммуноглобулинами. 22.12.2017 и 23.12.2017 проведены внутривенные капельные вливания препарата Сигардис МТ 50 мг/мл в дозе 40 г/сут (8 флаконов по 100 мл). После терапии внутривенными иммуноглобулинами отмечена положительная динамика в состоянии пациентки – стала глотать пюреобразную пищу, зонд был удален. Однако через 3 дня нарушения глотания выросли снова. Были вновь добавлены анти-

холинэстеразные препараты – пиридостигмина бромид 60 мг 3 раза в день, на фоне этого удалось достичь стабилизации состояния.

В результате пациентке было подобрано лечение: Метипред 48 мг утром однократно через день, в промежутках – Метипред 20 мг утром однократно, пиридостигмина бромид 60 мг 3 раза в день. На этом фоне ее состояние стабилизировалось, однако полной компенсации добиться не удалось.

Выписана 06.01.2018 с улучшением глотания (сохраняется легкая дисфагия), нарастанием толерантности к физической нагрузке, сохраняющимися двоением и птозом.

## Обсуждение

Представленный случай демонстрирует клиническую гетерогенность миастении гравис и особенности течения этого заболевания в позднем возрасте. У пациентки 60 лет с отягощенным сосудистым анамнезом (гипертрофия левого желудочка на ЭКГ, атеросклероз брахиоцефальных артерий по данным ультразвукового дуплексного сканирования, лакунарные изменения на КТ головного мозга) остро развился бульбарный синдром, что было расценено как ишемический инсульт в вертебрально-базиллярной системе. Отсутствие признаков альтернирующего синдрома, присоединение двоения, «мерцание» симптоматики в течение суток, анамнестическое указание на ранее бывший эпизод глазодвигательных нарушений (также трактованный как инсульт) позволили заподозрить миастению, что подтверждено данными ЭНМГ и прозериновой пробы. Особенностью случая являются преобладание бульбарных нарушений в виде тяжелой дисфагии, недостаточная чувствительность к антихолинэстеразным препаратам, сохраняющаяся необходимость приема иммуносупрессантов в высокой дозе, а также декомпенсация заболевания с развитием кризов и наличие сопутствующей аутоиммунной патологии (псориаз и псориатический артрит).

В литературе имеется информация, что при наличии у больных миастенией ряда особенностей, таких как преимущественная слабость бульбарной мускулатуры и низкая чувствительность к Прозерину, достичь полной компенсации состояния часто не удается. Приведенный нами случай заболевания именно такой [14, 15]. Подобные особенности, по данным литературы, свойственны именно миастении в позднем возрасте: доминирование бульбарных нарушений, прогрессирующее тяжелое течение, недостаточная эффективность терапии [16]. Такие же черты заболевания: преобладание бульбарных расстройств, низкая чувствительность к антихолинэстеразным препаратам, снижение амплитуды 1-го М-ответа по данным ЭНМГ – предикторы развития криза [15]. Интересно, что на ЭНМГ при миастенических кризах часто не выявляется характерного для миастении декремента М-ответов [15]. В нашем случае в период криза выявлялся четкий декремент (36%), что, возможно, связано с тем, что криз был смешанным. Тяжелое течение генерализованной миастении с афагией потребовало назначения внутривенной высокодозной иммунотерапии [17, 18]. После проведенного лечения внутривенными человеческими иммуноглобулинами на фоне сохраняющейся высокой дозы глюкокортикоидов и приема антихолинэстеразных препаратов удалось добиться стабилизации, но не полной компенсации состояния. Непосредственной причиной развития криза у нашей пациентки, по-видимому, стало снижение дозы препаратов (иммуносупрессантов прежде всего), что еще раз указывает на необходимость очень тщательного мониторинга состояния при изменении схем терапии у пациентов с тяжелой генерализованной миастенией.

Таким образом, представлен случай миастении позднего возраста – с отягощенным сосудистым анамнезом, тяжелым бульбарным синдромом, кризами, недостаточной компенсацией проявлений миастенического синдрома, потребностью в массивной иммуносупрессивной терапии, в том числе лечения внутривенными иммуноглобулинами. В заключение следует отметить, что подобные особенности течения миастении гравис часто приводят пациентов в отделения сосудистой неврологии с диагнозом «инсульт в вертебрально-базиллярной системе», где врачам следует иметь настороженность в отношении миастении.

## Литература/References

1. Sieb JP. Myasthenia gravis: an update for the clinician. *Clin Exp Immunol* 2013; 175: 408–18. DOI: 10.1111/cei.12217
2. Farrugia ME, Robson MD, Clover L et al. MRI and clinical studies of facial and bulbar muscle involvement in MuSK antibody-associated myasthenia gravis. *Brain* 2006; 129: 1481–92.
3. Baggi F, Andreetta F, Maggi L et al. Complete stable remission and autoantibody specificity in myasthenia gravis. *Neurology* 2013; 80: 188–95. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31827b907b
4. Pasnoor M, Wolfe GI, Nations S et al. Clinical findings in MuSK antibody positive myasthenia gravis: a U.S. experience. *Muscle Nerve* 2010; 41: 370–4. DOI: 10.1002/mus.21533
5. Pakzad Z, Aziz T, Oger J. Increasing incidence of myasthenia gravis among elderly in British Columbia, Canada. *Neurology* 2011; 76: 1526–8. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318217e735
6. Matsuda M, Dohi-Iijima N, Nakamura A et al. Increase in incidence of elderly-onset patients with myasthenia gravis in Nagano Prefecture, Japan. *Intern Med* 2005; 44: 572–7.
7. Libman R, Benson R, Einberg K. Myasthenia mimicking vertebrobasilar stroke. *J Neurol* 2002; 249: 1512–4.
8. Basiri K, Ansari B, Okhovat AA. Life-threatening misdiagnosis of bulbar onset myasthenia gravis as a motor neuron disease: How much can one rely on exaggerated deep tendon reflexes. *Adv Biomed Res* 2015; 4: 58. DOI: 10.4103/2277-9175.151874
9. Kim SJ, Park GY, Choi YM et al. Bulbar myasthenia gravis superimposed in a medullary infarction diagnosed by a fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing with simultaneous tension application. *Ann Rehabil Med* 2017; 41 (6): 1082–7. DOI: 10.5535/arm.2017.41.6.1082
10. Kleiner-Fisman G, Kott HS. Myasthenia gravis mimicking stroke in elderly patients. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 1077–8.
11. Vincent A, McConville J, Farrugia ME, Newsom-Davis J. Seronegative myasthenia gravis. *Semin Neurol* 2004; 24: 125–33.
12. Baggi F, Andreetta F, Maggi L et al. Complete stable remission and autoantibody specificity in myasthenia gravis. *Neurology* 2013; 80: 188–95. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31827b907b
13. Deymeer F, Gungor-Tuncer O, Yilmaz V et al. Clinical comparison of anti-MuSK- vs anti-AChR-positive and seronegative myasthenia gravis. *Neurology* 2007; 68: 609–11.
14. Бардаков С.Н., Живолупов С.А., Рашидов Н.А. Иммунологическая и клиническая гетерогенность миастении. *Вестн. Российской Военно-медицинской академии*. 2016; 1 (53): 154–64. / Bardakov S.N., Zhivolupov S.A., Rashidov N.A. Immunologicheskaya i klinicheskaya geterogennost' miastenii. *Vestn. Rossiiskoi Voenno-meditsinskoi akademii*. 2016; 1 (53): 154–64. [in Russian]
15. Щербактова Н.И., Пирадов М.А., Павлова Е.М. и др. Причины, факторы риска, клинические предикторы развития кризов у больных миастенией. *Неврол. журн.* 2013; 2: 11–9. / Shcherbakova N.I., Piradov M.A., Pavlova E.M. i dr. Prichiny, faktory riska, klinicheskie prediktory razvitiia krizov u bol'nykh miasteniei. *Nevrol. zhurn.* 2013; 2: 11–9. [in Russian]
16. Романова Т.В. Миастения с ранним и поздним началом заболевания. *Саратов. науч.-мед. журн.* 2016; 12 (2): 287–92. / Romanova T.V. Miastenii s rannim i pozdnim nachalom zabolevaniia. *Saratov. nauch.-med. zhurn.* 2016; 12 (2): 287–92. [in Russian]
17. Супонева Н.А., Гришина Д.А. Внутривенная высокодозная иммунотерапия: практические рекомендации по применению в лечении димунных заболеваний периферического нейромоторного аппарата. *Нервно-мышечные болезни*. 2015; 4: 16–23. DOI: 10.17 650 / 2222-8721-2015-5-4-16-23 / Suponeva N.A., Grishina D.A. Vnutrivennaiia vysokodoznaia immunoterapiia: prakticheskie rekomendatsii po primeneniui v lechenii dizimunnykh zabolevanii perifericheskogo neiromotornogo apparata. *Nervno-myshechnye bolezni*. 2015; 4: 16–23. DOI: 10.17 650 / 2222-8721-2015-5-4-16-23 [in Russian]
18. Санадзе А.Г. Эффективность и целесообразность внутривенного введения человеческого иммуноглобулина в патогенетической терапии больных с генерализованной миастенией. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2011; 6: 29–32. / Sanadze A.G. Effektivnost' i telesoobraznost' vnutrivennogo vvedeniia chelovecheskogo immunoglobulina v patogeneticheskoi terapii bol'nykh s generalizovannoi miasteniei. *Zhurn. neurologii i psikhiiatrii im. S.S.Korsakova*. 2011; 6: 29–32. [in Russian]

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

Вяткина Наталья Владимировна – врач-невролог ГБУЗ ГКБ №31

# Сенсомоторная интеграция в норме и после перенесенного инсульта

И.В.Дамулин✉

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

В статье рассматриваются современные представления о структурной и функциональной организации соматосенсорной системы. Подчеркивается, что обязательным условием для выполнения тонких движений является не только наличие обратной связи, обеспечиваемой сенсорной импульсацией, но также сохранность возможности сенсомоторной интеграции. При этом сами по себе процессы сенсомоторной интеграции основаны на феномене предугадывания/предвосхищения последствий той или иной двигательной программы. В свою очередь существующая двигательная система предвосхищения/предугадывания событий модулирует сенсорную систему, афферентация которой влияет на точность исполнения движений. Неврологический дефицит, связанный с инсультом, обусловлен поврежденной зоной и проводящими путями, проходящими поблизости от нее, а также нарушением нейронных сетей за пределами очага ишемии. Остро возникший ишемический инсульт приводит не только к нарушению функциональных и эффективных связей, составляющих коннектом, но и существенно меняет динамические характеристики (силу, частоту) связанных нейронной сетью зон корковых осцилляций, что приводит к их десинхронизации. В основе восстановления после инсульта лежат нормализация церебральной перфузии, активация путей, располагающихся как около ишемического очага, так и на расстоянии от него, а также изменение возбудимости корковых структур. Восстановление после перенесенного инсульта в значительной мере определяется возможностями центральной нервной системы к мультимодальной интеграции, а не ограничивается только сенсомоторной интеграцией. Понимание структурно-функциональной основы сенсомоторной интеграции, ее динамичности открывает новые возможности воздействия, в частности, с целью лучшего восстановления после перенесенного инсульта.

**Ключевые слова:** соматосенсорная система, сенсомоторная интеграция, активность головного мозга в состоянии покоя после инсульта, восстановление после инсульта.

**Для цитирования:** Дамулин И.В. Сенсомоторная интеграция в норме и после перенесенного инсульта. Consilium Medicum. 2018; 20 (2): 63–68. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.2.63-68

## Review

### Sensorimotor integration in health and after stroke

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@mmscience.ru

#### Abstract

In the article a modern view on structural and functional somatosensory system organization is discussed. It is outlined that not only a feedback mechanism based on sensory impulsation is an essential condition for fine motor movements, but also sensorimotor integration is involved. The processes of sensorimotor integration are based on lookahead/forestalling phenomena of the movement results. Whereas an existing movement program of lookahead/forestalling modulates the sensory system, afferent activity of which influences movement accuracy. The neurological deficit associated with stroke is determined by the involved area and adjacent conduction tracts and also by neural networks damage outside the ischemic area. Acute ischemic stroke not only results in functional and effective connections of connectome damage, but also changes dynamical characteristics (amplitude and frequency) of cortical oscillations that results in desynchronization. Cerebral perfusion normalization, activation of tracts close to the ischemic area and distant from it, and cortical excitability change are the basis for recovery after stroke. Stroke recovery is considerably determined by central nervous system multimodal integration and is not limited only by sensorimotor integration. Understanding of structural and functional basis for sensorimotor integration and its dynamic properties opens up new possibilities of interventions that will result in better recovery after stroke.

**Key words:** somatosensory system, sensorimotor integration, brain activity at rest after stroke, stroke recovery.

**For citation:** Damulin I.V. Sensorimotor integration in health and after stroke. Consilium Medicum. 2018; 20 (2): 63–68. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.2.63-68

Жизнедеятельность организма определяется присутствием ему способностью правильно оценивать поступающую афферентную информацию – и адекватно на нее реагировать, в первую очередь, вырабатывая наиболее удачную двигательную программу. Однако разделение на сенсорную и двигательную систему (дихотомический подход) является в значительной мере искусственным, поскольку функционирование этих систем происходит в тесной связи и носит циклический характер – «перцепция–действие–перцепция» [1–3]. Эта цикличность не может быть понята, если один из ее компонентов «ампутирован» и изучается изолированно, вне связи с другим компонентом [1–3].

Основу соматосенсорной системы составляют афферентные волокна, начинающиеся от периферических рецепторов и заканчивающиеся в спинном мозге или стволе головного мозга, релейные нейроны, обеспечивающие передачу

информации от этих структур к таламусу, проекционные пути от таламуса к разным отделам коры полушарий головного мозга и пути, связывающие между собой корковые соматосенсорные зоны, двигательную кору и другие корковые области, а также субкортикальные структуры [2, 4–6]. Корковые сенсомоторные области, помимо первичной сенсомоторной коры в постцентральной извилине (S1), включают вторичную сенсомоторную кору (S2) в оперкулярных отделах теменных долей, дополнительные латеральные корковые зоны в силвиевой щели, *girus supramarginalis* и гранулярную префронтальную кору [7]. Основана эта система на принципе параллельной обработки поступающей информации, иерархический принцип функционирования рассматривается как менее значимый [1].

Для того чтобы успешно осуществить то или иное движение, необходимо поступление сенсорной информации о положении эффектора. При этом обязательным условием

для выполнения тонких движений является не только наличие обратной связи, обеспечиваемой сенсорной импульсацией [6], но также сохранность возможности сенсорной интеграции [2, 8]. При этом сами по себе процессы сенсорной интеграции основаны на феномене предугадывания/предвосхищения последствий той или иной двигательной программы, поскольку в противном случае, основываясь лишь на механизме обратной связи, выработка эффективного ответа «в реальном времени» происходила бы слишком медленно, чтобы обеспечить оптимальную адаптацию индивидуума к меняющимся условиям внешней среды [2, 9]. Однако и механизмы обратного контроля также важны. Являясь сенсорными по своей сути, они позволяют достигнуть цели, хотя и более времязатратны [2, 9]. Также следует заметить, что и разделение механизмов двигательного контроля на «периферические» и «центральные» является искусственным и не отражающим действительность – эти механизмы интегрированы и функционируют одновременно [1, 6]. Так, например, при периферических двигательных повреждениях, сопровождающихся соматосенсорной деафферентацией, отмечаются изменения центральных, проявляющиеся, в частности, изменением межполушарных взаимоотношений [10].

В целом, сенсомоторная система функционирует, постоянно проводя «рекалибровку» – сравнивая полученный результат с ожидаемым и внося, исходя из этого, соответствующие коррективы в осуществляемое движение [2]. В этом процессе участвуют как кортикальные, так и субкортикальные структуры. В ситуациях, когда необходимо осуществить новую для индивидуума двигательную команду либо имеется несоответствие между ожидаемым/планируемым результатом движения – и тем, что происходит в действительности (конфликт между поступающей в церебральные структуры по механизму обратной связи сенсорной информации и ранее предугаданным движением), – исполнение двигательной программы прерывается [8]. Существующая модель предугадывания результатов тех или иных движений носит динамичный характер, она обновляется постоянно в процессе осуществления запланированной двигательной программы. В процессах ее обновления ключевую роль играют теменная кора и мозжечок [8, 9].

Следует подчеркнуть, что соматосенсорная кора обладает значительным нейропластическим потенциалом [11, 12]. Процессы нейропластичности в двигательной и сенсорной сферах тесно связаны друг с другом [12–14], а сама по себе сенсомоторная интеграция в определенной мере определяется и генетическими факторами [15]. Сенсорные области коры обеспечивают мониторинг двигательной активности [2, 8]. Сенсорная афферентация (в частности, проприоцептивная) активирует и M1, и S1-зоны коры [16]. При этом связи между корковыми двигательными и соматосенсорными зонами не ограничиваются первичными областями (M1, S1), а носят более распространенный характер, в частности, связывая премоторную и префронтальную кору с теменной корой [12].

Было показано, что передние части инсулярной коры играют важную роль в интеграции сенсорной информации, поступающей к структурам центральной нервной системы (ЦНС), вне зависимости от ее модальности [17], а также в интеграции кортикальных и субкортикальных структур в когнитивных и эмоциональных процессах [18]. Именно эти отделы инсулярной коры определяют, какое решение будет вырабатываться с участием поясной извилины, включая и механизмы, приводящие к началу движения (в частности, выбор наиболее адекватной двигательной реакции, процессы принятия решения, планирование двигательного ответа) [17]. При этом существующая двигательная система предвосхищения/предугадывания событий модулирует сенсорную систему, афферента-

ция которой в свою очередь влияет на точность исполнения движений [8]. Следует заметить, что имеются и определенные гендерные анатомические различия. Так, у мужчин передние отделы инсулярной коры связаны с бледным шаром и скорлупой, а у женщин – с парагиппокампальной долькой [18].

Двигательные и регулирующие зоны коры обеспечивают модулирование сенсорных корковых структур, как в момент подготовки к совершению движения, так и в процессе его выполнения [8]. Этот процесс затрагивает зрительную, слуховую и соматосенсорную систему, модулируя поступающую по ним информацию и устанавливая нужный в данный момент баланс между внутренней и внешней сенсорной импульсацией. Критически важным является вычленение из всего массива афферентации, поступающей к структурам ЦНС, именно той информации, которая необходима для исполнения намеченного движения [8]. Этот процесс «фильтрации» (модулирования) информации происходит с участием S1-зоны коры, а интеграция предполагаемой до начала движения проприоцептивной импульсации, которая должна быть получена в результате его осуществления, – со зрительной информацией, поступающей по механизму обратной связи и отражающей реальную картину, осуществляется теменной корой [8]. При этом активные упражнения в конечности могут приводить к увеличению ее коркового представительства (так, например, корковое представительство пальцев рук у лиц, профессионально играющих на струнных инструментах, больше, чем у не-музыкантов) [4]. Любопытно заметить, что усиление функциональных связей разных сенсорных областей головного мозга с дополнительной моторной корой сопровождается нарушениями сна [19], а отрицательные эмоции усиливают пластичность первичной двигательной коры (последнее связывают с изменениями ГАМКергической и глутаматергической NMDA-систем, что отражает защитную функцию избегания/ухода от опасности) [20].

В основе сенсомоторной интеграции лежат и центрипетальные, и центрифугальные механизмы [6, 8]. Причем последние не менее важны, чем первые, – именно центрифугальные проекционные связи обеспечивают селективность внимания путем увеличения нейрональной реакции на наиболее важные стимулы, одновременно подавляя сенсорную реакцию на стимулы, не столь важные в настоящий момент [6]. Также кортикофугальным влиянием объясняется усиление осцилляторной активности, что приводит к синхронизации нейронов, располагающихся в разных «релейных центрах» (относящихся или не относящихся к данной сенсорной модальности) и улучшению передачи афферентной информации [6]. И наконец, именно центрифугальными влияниями обеспечивается «тонкая настройка» передачи всей сенсорной информации в ЦНС [6].

Изменение активности соматосенсорной коры происходит еще на этапе подготовки к исполнению движения (примерно за 500 мс до начала произвольного движения активируются S1- и S2-области), причем существенное влияние на это оказывают корковые зоны, обеспечивающие когнитивные функции [8]. При этом S2-область коры рассматривается как одна из ключевых в центрифугальных процессах, происходящих до получения информации по механизму обратной связи [21]. Односторонняя афферентная импульсация с конечностей приводит к активации не только S2-области контрлатерального полушария головного мозга, но и активации этой же области в ипсилатеральном по отношению к конечности полушарии [21]. Получены данные, свидетельствующие об осуществлении процессов сенсомоторной интеграции в S2-области коры – независимо от процессов, происходящих в S1-области [5, 8]. В целом, в отличие от S1-области коры S2-область участвует в выработке более высокоорганизованных функций (внимание, принятие решений, распознавание объектов) [21].

Существующие кросс-модальные связи между потоками зрительной и соматосенсорной афферентации обеспечивают ключевую роль зрения в определении положения эф- фекторов [8]. Так, например, в условиях наблюдения за жестикуляцией или мимикой окружающих людей отмечается повышение активности корковых отделов соматосен- сорного анализатора, что свидетельствует об участии по- следних в выполнении зеркальных движений [8].

Влияние поступающей по сенсорным путям информа- ции на выполнение того или иного действия требует пере- вода (конвертации) этой информации в «общий формат», поскольку системы кодировки проприоцептивной, зри- тельной, вестибулярной, тактильной афферентации раз- личны. Однако с учетом того, что одна и та же информация может использоваться с разными целями, требуется ее па- раллельное сохранение в разных форматах [2]. Так, напри- мер, поступающая зрительная информация об определен- ном объекте может использоваться для регуляции движе- ния глаз с целью слежения за ним – и одновременно для точного движения рукой, с тем чтобы взять этот объект [2]. Кодирование информации происходит двумя путями. Пер- вый из них связан с выработкой нескольких кодировочных систем, каждая из которых служит своей цели и обрабаты- вается в разных областях головного мозга. Второй путь ос- нован на создании универсальной схемы кодировки, кото- рая обеспечивает базу для извлечения из нее информации с последующей повторной кодировкой в специфический для каждого механизма реагирования формат [2].

Влияние разных форматов кодировки сенсорной и дви- гательной информации друг на друга не носит фиксиро- ванный/неизменяемый характер – это влияние динамич- но, оно меняется в зависимости от существующих усло- вий, как внешних, так и внутренних. Также динамичны и связи внутренних процессов, протекающих в структурах ЦНС, с процессами внешними. Именно в этом и заключа- ется суть сенсомоторной интеграции. Однако поступаю- щая афферентация, хотя она и закодирована в разных форматах (зрительном, проприоцептивном и др.), отража- ет один и тот же объект, причем о нем в результате скла- дывается объемное/стереоскопическое представление. Это объемное представление, основанное на супрамодалной кодировке информации о внутренней и внешней среде, является основой для выработки наиболее эффективного двигательного ответа [2].

### Перенесенный инсульт и сенсомоторная интеграция

Восстановление нарушений, обусловленных перенесен- ным инсультом, является крайне важной медицинской и социальной проблемой, причем существенные успехи в этом направлении могут быть достигнуты при условии по- нимания механизмов, которые лежат в основе изменений в постинсультном периоде [22, 23]. Основные вопросы, интересующие специалистов, занимающихся этой пробле- мой, связаны с прогнозированием исхода перенесенного инсульта, выявлением пациентов, которым требуется та или иная специфическая терапия, и разработкой новых те- рапевтических стратегий [23].

Неврологический дефицит, связанный с инсультом, об- условлен поврежденной зоной и проводящими путями, проходящими поблизости от нее, а также нарушением ней- ронных сетей за пределами очага ишемии [24–27]. Отмеча- ется не только повреждение анатомических связей, стра- дают и функциональные связи [24, 28]. Дисфункция нейро- нальных сетей отмечается уже в первые часы после случив- шегося инсульта [24]. Было показано, что повреждение нейронных связей лучше объясняет имеющийся постин- сультный дефект, чем локализация очага ишемии [24, 29], причем дефект, возникающий при поражении связей тех или иных отделов, нередко носит более значительный ха-

рактер, чем поражение самих этих зон [30]. И даже при суб- кортикальной локализации инсульта изменения затраги- вают оба полушария головного мозга [25], причем более значительная активация выявляется не в перинфарктной зоне, а в противоположной ишемическому очагу полуша- рии, в частности, при двигательных нарушениях – в пер- вичной моторной коре (область M1) [16, 31]. Процессы валлеровской дегенерации при ишемическом инсульте суб- кортикальной локализации отмечаются уже в подострую фазу инсульта – примерно на 10-й день от начала заболева- ния [27]. Позднее наступают дегенеративные изменения, распространяющиеся в основном антероградно [27].

Глобальная реорганизация перинфарктных связей воз- никает даже при небольшом очаге, локализуемом в пер- вичной моторной коре [13]. На расстоянии от очага ише- мии возникают процессы апоптоза, нейровоспаления и нейродегенерации, которые, нарушая существующие ней- ронные сети, могут приводить к развитию в клинической картине более значительного, чем сам по себе очаг ишемии, неврологического дефекта [24, 27]. Этим изменениям при- дается особое значение в развитии постинсультных рас- стройств, а сами по себе они могут весьма значительно ограничивать процессы восстановления после перенесен- ного инсульта. Изучение механизмов подобных изменений имеет большое клиническое значение, поскольку часть из них потенциально обратима (диализ и нейровоспаление), а использование альтернативных путей потенциально по- зволяет добиться лучшего восстановления. Поэтому и при- дается такое значение восстановлению функциональных связей у лиц, перенесших инсульт, в том числе и с помо- щью немедикаментозных методов воздействия [24].

Двигательный дефект является наиболее частой и важ- ной в плане инвалидизации проблемой у лиц, перенесших инсульт. В острую фазу инсульта двигательные наруше- ния выявляются у 2/3 больных [25]. Наиболее часто нару- шаются движения в руке, а также страдает ходьба [32]. Восстановление движений в конечностях при полуша- рной локализации очага наиболее значительно в течение первых 4–6 нед от начала инсульта, при этом оно обычно начинается с мышц верхних конечностей [33, 34]. При субкортикальной локализации ишемического очага про- цесс функционального восстановления занимает более продолжительный период времени [33]. Однако восста- новление может продолжаться и в более отдаленном пе- риоде после перенесенного инсульта [32], причем степень его зависит и от стороны поражения [35].

Восстановление после инсульта определяется процессами нейропластичности, под которой понимается способ- ность головного мозга менять свою структуру и/или функ- ции в ответ на внутренние или внешние воздействия. Важ- но заметить, что полученные в эксперименте на животных данные относятся преимущественно к процессам, про- исходящим в сером веществе головного мозга, а у человека чаще отмечаются инсульты, поражающие белое вещество, проводящие пути (кортикофугальные, кортикопетальные, кортикокортикальные) [22]. В основе восстановления после инсульта лежит нормализация церебральной перфу- зии, активация путей, располагающихся как около ишеми- ческого очага, так и на расстоянии от него, а также измене- ние возбудимости корковых структур [33]. Нейропласти- ческие процессы затрагивают и анатомические, и функ- циональные связи [36]. Причем реорганизация может ид- ти двумя путями – наиболее часто ранее существовавшие связи повышают свою эффективность в одной популяции нейронов и снижают в другой либо образуются новые свя- зи, ранее не существовавшие [4].

Восстановление в двигательной сфере зависит не толь- ко от степени поражения первичной моторной коры, но и от поражения премоторной и дополнительной моторной коры, а также от состояния соматосенсорной системы

[13, 16, 27, 37]. В частности, в эксперименте было показано, что не только нейроны М1-зоны имеют непосредственные связи со спинальными  $\alpha$ -мотонейронами – с последними также непосредственно связаны нейроны, расположенные в латеральной премоторной и дополнительной моторной коре [25]. При этом аксоны нейронов дополнительной моторной коры составляют не менее 10% кортикоспинального тракта [25].

В дополнение к этому на степень постинсультного восстановления могут влиять экстрапирамидные пути, используя механизмы структурных связей в рамках двигательной нейронной сети [27]. Так, например, через 3 мес от начала заболевания выраженность поражения кортикоруброспинального тракта влияет на степень восстановления двигательных функций в конечностях и ходьбу, что, вероятно, обусловлено его экстрапирамидными волокнами [27]. Следует принимать во внимание и то, что характер нейропластических процессов в сенсомоторной сфере связан с чисто биологическими процессами (синаптогенез, аксональный спраутинг и др.) [22] и модулируется мотивационными факторами и уровнем внимания [4].

Способность к передвижению в постинсультном периоде коррелирует с объемом кортикострикулярного тракта неповрежденного полушария [27]. Это увеличение в объеме носит более значительный характер у лиц с хорошим восстановлением ходьбы – по сравнению с теми, у кого нарушения ходьбы восстанавливаются в небольшой степени [27]. В случае нарушения перенесенным инсультом связей между областями М1 и S1 (первичной сенсомоторной корой, 3b-зоной по Бродману), примерно через 5 мес возникают новые связи между вентральной премоторной корой и S1-областью, компенсирующие имеющееся повреждение [13].

### Современные представления о сенсомоторной интеграции после инсульта

После перенесенного инсульта по данным функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) происходит снижение активности связей коннектома «в покое», нарушаются региональная гомогенность активности и амплитуда в норме существующей низкочастотной флюктуации нейронов [38]. При этом связям между амигдалой и сенсорными/(пре)моторными зонами придается особое значение как одной из составляющих функционального коннектома «в покое» [39], а кортикальные осцилляции, отражающие баланс между возбуждающими и тормозящими процессами, сами по себе рассматриваются как ключевой компонент нейропластичности [40]. В постинсультном периоде степень восстановления непосредственно зависит и от выраженности торможения феномена транскортикальной ингибиции. Так, отмечается снижение интенсивности связей между гомологичными моторными и сенсорными зонами пораженного и интактного полушарий головного мозга, а степень сохранности этих связей коррелирует со степенью восстановления двигательных функций [27, 30, 41]. Однако лучший прогноз определяется не только возможностями сенсомоторной интеграции, он носит более глубокий характер. Прогностически благоприятным признаком считается сохранность связей между фронтопариетальными отделами (в норме именно эти нейронные сети обеспечивают выбор, подготовку и начало движений, используя проприоцептивную, зрительную и другие виды информации) и моторной корой [41]. Таким образом, можно сделать вывод, что восстановление после перенесенного инсульта в значительной мере определяется ее возможностями ЦНС к мультимодальной интеграции, а не ограничивается только сенсомоторной интеграцией.

Степень восстановления после инсульта также коррелирует с нормализацией кортикальной активности в неповрежденном полушарии головного мозга [24, 25, 34, 42]. Более

значительное восстановление двигательных функций происходит и в случае повышенной активации дополнительной моторной коры обоих полушарий головного мозга [13, 16], хотя ранее подобной зависимости и не было выявлено [35]. Однако избыточная активация гомологичных двигательных зон неповрежденного полушария может носить и мальадаптивный характер [34, 43, 44]. При этом большое значение в плане оптимального восстановления сенсомоторных функций придается сохранению тонкого баланса возбуждающих и тормозящих процессов между пораженным и неповрежденным полушарием [23, 25, 27, 34, 43], в частности, между возбуждающими (глутаматергическими) пирамидными клетками и тормозящими (ГАМК-ергическими) вставочными нейронами [23]. Предполагается, что вследствие инсульта происходит резкое снижение тормозящего влияния пораженного полушария – на гомологичные зоны неповрежденного полушария [41, 45]. В свою очередь, в результате выраженного растормаживания неповрежденного полушария по механизму межполушарного взаимодействия возникает подавление/торможение активности в окружающей инфаркт зоне коры, что клинически проявляется худшим восстановлением [41, 45]. При этом роль избыточной активации гомологичных зон неповрежденного полушария зависит от выраженности неврологического дефекта: при выраженном парезе она положительна (адаптивна), при легком и умеренном парезе – отрицательна (мальадаптивна) [43]. Впрочем, имеющиеся на настоящий момент данные о роли неповрежденного полушария в процессе восстановления постинсультного двигательного дефекта носят неоднозначный характер, а сама по себе эта проблема требует дальнейшего изучения [16, 29, 42].

Следует подчеркнуть, что динамическая фМРТ позволила оценивать деятельность головного мозга в целом и функционирование сенсомоторной системы в частности с принципиально новых позиций [25, 30, 38, 39, 46, 47]. Остро возникший ишемический инсульт приводит не только к нарушению функциональных и эффективных связей, составляющих коннектом, но и существенно меняет динамические характеристики (силу, частоту) связанных нейронной сетью зон корковых осцилляций, что приводит к их десинхронизации [38]. Результаты, полученные с помощью фМРТ, подтверждаются и данными транскраниальной магнитной стимуляции [40]. Двигательная активность в паретичной конечности сопровождается повышенной активацией в периинфарктной зоне и за ее пределами. Однако это повышение активности само по себе как благоприятный прогностический признак не рассматривается – прогностическое значение имеет нормализация корковой активности, приближение ее к уровню, который имелся до развития инсульта [36].

Значительное нарастание амплитуды флюктуаций в периинфарктной зоне происходит и без всякого внешнего влияния уже в первые часы после инсульта, что связано как с усилением нейрональной активности, так и изменениями локальной гемодинамики [24]. При этом усиление флюктуаций в соматосенсорной коре зависит и от ряда других факторов, включая поведенческие и не невральные по своей природе изменения [48–50].

Важно заметить, что на префронтальные зоны, как и на другие участки коннектома, можно воздействовать и с помощью внешней стимуляции [25, 51–61]. В основе влияния на сенсомоторную кору магнитной стимуляции лежит улучшение оксигенации крови [62]. При этом происходит усиление связей между моторной корой пораженного полушария с премоторной корой неповрежденного полушария головного мозга [53]. Однако усиление связей между областями М1 правого и левого полушарий головного мозга происходит только в момент проведения стимуляции – и исчезает при ее завершении [63]. В то же время можно уве-

личить возбудимость М1-зоны с помощью стимуляции – даже при отсутствии влияния этого воздействия на межполушарные взаимодействия [64]. Было показано, что воздействие на теменную кору и М1-зону улучшает выполнение бимануальных проб, причем увеличивается и скорость, и точность их выполнения [60]. В другой работе этих же авторов были приведены данные, свидетельствующие об улучшении не только би-, но и унимануальных движений, причем этот эффект сохранялся и через 1 нед после стимуляции [65].

Изучение с помощью фМРТ коннектома «в покое» показало, что представление об исполняемом движении (даже не само движение) приводит к активации связей, в том числе и обуславливающих поведенческие реакции [66]. Ведущая роль в этом процессе, особенно в его планировании, принадлежит левой теменной доле и ее связям с лобными долями [66]. Представление об исполняемом движении, хотя само по себе и обладает небольшим нейропластическим потенциалом [67], позволяет улучшить результаты проводимых в реальности двигательных реабилитационных мероприятий у пациентов, перенесших инсульт [68–70]. При этом воздействие на спонтанные осцилляции у пациентов, перенесших инсульт, рассматривается как потенциальная цель проводимых нейрореабилитационных мероприятий [40].

## Заключение

Таким образом, имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о роли сенсомоторной интеграции как одной из базовых особенностей функционирования ЦНС. Взаимосвязь и взаимовлияние афферентных и эфферентных путей передачи информации в головном мозге обеспечивает оптимальную адаптацию индивидуума к меняющимся условиям внешней среды. Понимание структурно-функциональной основы сенсомоторной интеграции, ее динамичности открывает новые возможности воздействия, в частности, с целью лучшего восстановления после перенесенного инсульта.

## Литература/References

- Glencross DJ. Motor control and sensory-motor integration. In: *Motor Control and Sensory Motor Integration: Issues and Directions. Advances in Psychology*. DJ Glencross, JP Piek (eds.). Ch.1. New York: Elsevier Science, 1995; p. 3–7.
- Lappe M. Information transfer between sensory and motor networks. In: *Handbook of Biological Physics*. F Moss, S Gielen (eds.). Vol. 4. Ch. 23. Amsterdam etc.: Elsevier Science, 2001; p. 1001–41.
- Piek JP, Barrett NC. Perspectives on motor control and sensory-motor integration. In: *Motor Control and Sensory Motor Integration: Issues and Directions. Advances in Psychology*. DJ Glencross, JP Piek (eds.). Ch.16. New York: Elsevier Science, 1995; p. 411–9.
- Kaas JH. Functional implications of plasticity and reorganizations in the somatosensory and motor systems of developing and adult primates. In: *The Somatosensory System. Deciphering the Brain's Own Body Image*. Ed. by RJ Nelson. Ch.14. Boca Raton etc: CRC Press, 2002; p. 375–89.
- Kaas JH, Jain N, Qi H-X. The organization of the somatosensory system in primates. In: *The Somatosensory System. Deciphering the Brain's Own Body Image*. Ed. by RJ Nelson. Ch.1. Boca Raton etc.: CRC Press, 2002; p. 18–42.
- Nunez A, Malmierca E. Corticofugal Modulation of Sensory Information. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2007.
- Burton H. Cerebral cortical regions devoted to the somatosensory system: results from brain imaging studies in humans. In: *The Somatosensory System. Deciphering the Brain's Own Body Image*. Ed. by RJ Nelson. Ch.2. Boca Raton etc.: CRC Press, 2002; p. 43–88.
- Wasaka T, Kakigi R. Sensorimotor Integration. In: *Magnetoencephalography. From Signals to Dynamic Cortical Networks*. S Supek, CJ Aine (eds.). Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2014; p. 727–42. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-33045-2\\_34](https://doi.org/10.1007/978-3-642-33045-2_34)
- Kozil LF, Budding DE, Chidekel D. Sensory integration, sensory processing, and sensory modulation disorders: putative functional neuroanatomic underpinnings. *The Cerebellum* 2011; 10 (4): 770–92. <https://doi.org/10.1007/s12311-011-0288-8>
- Yu X, Koretsky AP. Interhemispheric plasticity protects the deafferented somatosensory cortex from functional takeover after nerve injury. *Brain Connectivity* 2014; 4 (9): 709–17. <https://doi.org/10.1089/brain.2014.0259>
- Jones C, Nelson A. Promoting plasticity in the somatosensory cortex to alter motor physiology. *Translat Neurosci* 2014; 5 (4): 260–8. <https://doi.org/10.2478/s13380-014-0230-x>
- Ostry DJ, Gribble PL. Sensory plasticity in human motor learning. *Trends Neurosci* 2016; 39 (2): 114–23. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2015.12.006>
- Hosp JA, Luft AR. Cortical plasticity during motor learning and recovery after ischemic stroke. *Neural Plasticity* 2011; 2011: 1–9. <https://doi.org/10.1155/2011/871296>
- Vahdat S, Darainy M, Ostry DJ. Structure of plasticity in human sensory and motor networks due to perceptual learning. *J Neurosci* 2014; 34 (7): 2451–63. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.4291-13.2014>
- Mendelsohn AI, Simon CM, Abbott LF et al. Activity regulates the incidence of heteronymous sensory-motor connections. *Neuron* 2015; 87 (1): 111–23. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.05.045>
- Zhou L-J, Wang W, Zhao Y et al. Blood oxygenation level-dependent functional magnetic resonance imaging in early days: correlation between passive activation and motor recovery after unilateral striatocapsular cerebral infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2017; 26 (11): 2652–61. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.06.036>
- Lamichhane B, Dhamala M. The salience network and its functional architecture in a perceptual decision: an effective connectivity study. *Brain Connectivity* 2015; 5 (6): 362–70. <https://doi.org/10.1089/brain.2014.0282>
- Kann S, Zhang S, Manza P et al. Hemispheric lateralization of resting-state functional connectivity of the anterior insula: association with age, gender, and a novelty-seeking trait. *Brain Connectivity* 2016; 6 (9): 724–34. <https://doi.org/10.1089/brain.2016.0443>
- Killgore WDS, Schwab ZJ, Kipman M et al. Insomnia-related complaints correlate with functional connectivity between sensory-motor regions. *Neuro Report* 2013; 24 (5): 233–40. <https://doi.org/10.1097/wnr.0b013e32835edbdd>
- Koganemaru S, Domen K, Fukuyama H, Mima T. Negative emotion can enhance human motor cortical plasticity. *Eur J Neurosci* 2012; 35 (10): 1637–45. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2012.08098.x>
- Nakagawa K, Inui K, Kakigi R. Somatosensory System. Basic Function. In: *Clinical Applications of Magnetoencephalography*. S Tobimatsu, R Kakigi (eds.). Pt. III, Ch.3. Tokyo etc.: Springer 2016; p. 55–71.
- Smith M-C, Stinear C. Plasticity and motor recovery after stroke: Implications for physiotherapy. *N Z J Physiother* 2016; 44 (3): 166–73. <https://doi.org/10.15619/nzjp/44.3.06>
- Ward NS. Using oscillations to understand recovery after stroke. *Brain* 2015; 138 (10): 2811–3. <https://doi.org/10.1093/brain/awv265>
- Dijkhuizen RM, Zaharchuk G, Otte WM. Assessment and modulation of resting-state neural networks after stroke. *Curr Opin Neurol* 2014; 27 (6): 637–43. <https://doi.org/10.1097/wco.0000000000000150>
- Grefkes C, Fink GR. Reorganization of cerebral networks after stroke: new insights from neuroimaging with connectivity approaches. *Brain* 2011; 134 (5): 1264–76. <https://doi.org/10.1093/brain/awr033>
- Pineiro R, Pendlebury ST, Smith S et al. Relating MRI changes to motor deficit after ischemic stroke by segmentation of functional motor pathways. *Stroke* 2000; 31 (3): 672–9. <https://doi.org/10.1161/01.str.31.3.672>
- Thiel A, Vahdat S. Structural and resting-state brain connectivity of motor networks after stroke. *Stroke* 2014; 46 (1): 296–301. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.114.006307>
- Van Meer MPA, van der Marel K, Otte WM et al. Correspondence between altered functional and structural connectivity in the contralesional sensorimotor cortex after unilateral stroke in rats: a combined resting-state functional MRI and manganese-enhanced MRI study. *J Cereb Blood Flow Metab* 2010; 30 (10): 1707–11. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2010.124>
- Rehme AK, Grefkes C. Cerebral network disorders after stroke: evidence from imaging-based connectivity analyses of active and resting brain states in humans. *J Physiol* 2013; 591 (1): 17–31. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.243469>
- Kroll H, Zaharchuk G, Christen T et al. Resting-state BOLD MRI for perfusion and ischemia. *Top Magn Reson Imaging* 2017; 26 (2): 91–6. <https://doi.org/10.1097/rmr.0000000000000119>
- Zhang Y, Li K-S, Ning Y-Z et al. Altered structural and functional connectivity between the bilateral primary motor cortex in unilateral subcortical stroke. A multimodal magnetic resonance imaging study. *Medicine* 2016; 95 (31): e4534. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000004534>
- Staines WR, Bolton DAE, McLroy WE. Sensorimotor control after stroke. In: *The Behavioral Consequences of Stroke*. TA Schweizer, RL Macdonald (eds.). Ch.3. New York: Springer Science, 2014; p. 37–49.
- Seitz RJ. Cerebral reorganization after sensorimotor stroke. In: *Recovery after Stroke*. MP Barnes, BH Dobkin, J Bogousslavsky (eds.). Ch.4. Cambridge etc.: Cambridge University Press, 2005; p. 8–123.
- Stinear CM, Petoe MA, Byblow WD. Primary motor cortex excitability during recovery after stroke: implications for neuromodulation. *Brain Stimulation* 2015; 8 (6): 1183–90. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2015.06.015>

35. Zemke AC, Heagerty PJ, Lee C, Cramer SC. Motor cortex organization after stroke is related to side of stroke and level of recovery. *Stroke* 2003; 34 (5): e23–e26. <https://doi.org/10.1161/01.str.0000065827.35634.5e>
36. Jiang L, Xu H, Yu C. Brain connectivity plasticity in the motor network after ischemic stroke. *Neural Plasticity* 2013; 2013: 1–11. <https://doi.org/10.1155/2013/924192>
37. Onishi H, Kameyama S. Somatosensory System. Clinical Applications. In: *Clinical Applications of Magnetoencephalography*. S Tobimatsu, R Kakigi (eds.). Pt. III, Ch. 4. Tokyo etc.: Springer, 2016; p. 73–93.
38. La C, Nair VA, Mossahebi P et al. Implication of the slow-5 oscillations in the disruption of the default-mode network in healthy aging and stroke. *Brain Connectivity* 2016; 6 (6): 482–95. <https://doi.org/10.1089/brain.2015.0375>
39. Toschi N, Duggento A, Passamonti L. Functional connectivity in amygdalar-sensory/premotor networks at rest: new evidence from the Human Connectome Project. *Eur J Neurosci* 2017; 45 (9): 1224–29. <https://doi.org/10.1111/ejn.13544>
40. Rossiter HE, Boudrias M-H, Ward NS. Do movement-related beta oscillations change after stroke? *J Neurophysiol* 2014; 112 (9): 2053–8. <https://doi.org/10.1152/jn.00345.2014>
41. Matsuura A, Karita T, Nakada N et al. Correlation between changes of contralesional cortical activity and motor function recovery in patients with hemiparetic stroke. *Physical Ther Res* 2017; 20 (2): 28–35. <https://doi.org/10.1298/ptr.e9911>
42. Veldema J, Bosl K, Nowak DA. Motor recovery of the affected hand in subacute stroke correlates with changes of contralesional cortical hand motor representation. *Neural Plasticity* 2017; 2017: 1–13. <https://doi.org/10.1155/2017/6171903>
43. Ludemann-Podubecka J, Bosl K, Nowak DA. Inhibition of the contralesional dorsal premotor cortex improves motor function of the affected hand following stroke. *Eur J Neurol* 2016; 23 (4): 823–30. <https://doi.org/10.1111/ene.12949>
44. Madhavan S, Rogers LM, Stinear JW. A paradox: after stroke, the non-lesioned lower limb motor cortex may be maladaptive. *Eur J Neurosci* 2010; 32 (6): 1032–9. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07364.x>
45. Dubovik S, Pignat J-M, Ptak R et al. The behavioral significance of coherent resting-state oscillations after stroke. *NeuroImage* 2012; 61 (1): 249–57. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.03.024>
46. Shi Z, Rogers BP, Chen LM et al. Realistic models of apparent dynamic changes in resting-state connectivity in somatosensory cortex. *Human Brain Mapping* 2016; 37 (11): 3897–910. <https://doi.org/10.1002/hbm.23284>
47. Smith KA, Raja KA, Arun KM et al. Resting state fMRI: A review on methods in resting state connectivity analysis and resting state networks. *Neuroradiol J* 2017; 30 (4): 305–17. <https://doi.org/10.1177/1971400917697342>
48. Amemiya S, Kunitatsu A, Saito N, Ohtomo K. Cerebral hemodynamic impairment: assessment with resting-state functional MR imaging. *Radiology* 2014; 270 (2): 548–55. <https://doi.org/10.1148/radiology.13130982>
49. Thompson GJ. Neural and metabolic basis of dynamic resting state fMRI. *NeuroImage* 2017 (Sept.): 1–63. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.09.010>
50. Winder AT, Echagarruga C, Zhang Q, Drew PJ. Weak correlations between hemodynamic signals and ongoing neural activity during the resting state. *Nature Neuroscience* 2017; 20 (12): 1761–9. <https://doi.org/10.1038/s41593-017-0007-y>
51. Baxter BS, Edelman B, Zhang X et al. Simultaneous high-definition transcranial direct current stimulation of the motor cortex and motor imagery. In: *36th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. Chicago 2014; 454–6. <https://doi.org/10.1109/embc.2014.6943626>
52. Baxter BS, He B. Simultaneous high-definition transcranial direct current stimulation and motor imagery acutely modulates activity in the motor cortex. *Brain Stimulation* 2017; 10 (1): e9. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.11.046>
53. Chen JL, Schlaug G. Increased resting state connectivity between ipsilesional motor cortex and contralesional premotor cortex after transcranial direct current stimulation with physical therapy. *Scientific Reports* 2016; 6 (1): 1–7. <https://doi.org/10.1038/srep23271>
54. Fox MD, Halko MA, Eldaief MC, Pascual-Leone A. Measuring and manipulating brain connectivity with resting state functional connectivity magnetic resonance imaging (fcMRI) and transcranial magnetic stimulation (TMS). *NeuroImage* 2012; 62 (4): 2232–43. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.03.035>
55. Gbadeyan O, McMahon K, Steinhauser M, Meinzer M. Stimulation of dorsolateral prefrontal cortex enhances adaptive cognitive control: a high-definition transcranial direct current stimulation study. *J Neurosci* 2016; 36 (50): 12530–6. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.2450-16.2016>
56. Keeser D. The effect of prefrontal transcranial direct current stimulation on resting state functional connectivity. *Eur Psychiatry* 2017; 41: S33–S34. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2017.01.159>
57. Martin AK, Dzafic I, Ramdave S, Meinzer M. High definition transcranial direct current stimulation over the dorsomedial prefrontal cortex increases the salience of others. *Brain Stimulation* 2017; 10(2): 422. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.01.252>
58. McLaughlin NCR, Conelea C, Blanchette B et al. Modulation of prefrontal function through transcranial direct current stimulation (tDCS). *Brain Stimulation* 2017; 10 (4): e37. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.04.062>
59. Nikolin S, Boonstra TW, Loo CK, Martin D. Prefrontal cortex transcranial direct current stimulation increases parasympathetic nerve activity. *Brain Stimulation* 2017; 10 (2): 432. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.01.286>
60. Pixa NH, Steinberg F, Doppelmayr M. Influence of high-definition anodal transcranial direct current stimulation (HD-atDCS) on motor learning of a high-speed bimanual task. *Brain Stimulation* 2017; 10 (2): 398–99. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.01.182>
61. Worsching J, Padberg F, Helbich K et al. Test-retest reliability of prefrontal transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) effects on functional MRI connectivity in healthy subjects. *NeuroImage* 2017; 155: 187–201. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.04.052>
62. Besson P, Vergotte G, Muthalib M, Perrey S. Test-retest reliability of transcranial direct current stimulation-induced modulation of resting-state sensorimotor cortex oxygenation time course. *Brain Stimulation* 2017; 10 (2): 400. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.01.186>
63. Bachinger M, Moisa M, Polania R et al. Changing resting state connectivity measured by functional magnetic resonance imaging with transcranial alternating current stimulation. *Brain Stimulation* 2017; 10 (1): e5. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.11.033>
64. Lalleur L-P, Klees-Themens G, Lefebvre G et al. Connectivity and interhemispheric inhibition between motor cortices: a study with transcranial alternating current stimulation. *Brain Stimulation* 2017; 10 (2): 405. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.01.200>
65. Pixa NH, Steinberg F, Doppelmayr M. High-definition transcranial direct current stimulation to both primary motor cortices improves unimanual and bimanual dexterity. *Neuroscience Letters* 2017; 643: 84–8. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.02.033>
66. Saiote C, Tacchino A, Brichetto G et al. Resting-state functional connectivity and motor imagery brain activation. *Human Brain Mapping* 2016; 37 (11): 3847–57. <https://doi.org/10.1002/hbm.23280>
67. Bonassi G, Biggio M, Bisio A et al. Provision of somatosensory inputs during motor imagery enhances learning-induced plasticity in human motor cortex. *Scientific Reports* 2017; 7 (1): 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09597-0>
68. Carrasco DG, Cantalapietra JA. Effectiveness of motor imagery or mental practice in functional recovery after stroke: a systematic review. *Neurologia (English Edition)*. 2016; 31 (1): 43–52. <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2013.02.008>
69. Ruffino C, Papaxanthis C, Lebon F. Neural plasticity during motor learning with motor imagery practice: Review and perspectives. *Neuroscience* 2017; 341: 61–78. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.11.023>
70. Wang L, Zhang J, Zhang Y et al. Motor cortex activation during motor imagery of the upper limbs in stroke patients. *Digital Medicine* 2016; 2 (2): 72–9. <https://doi.org/10.4103/2226-8561.189523>

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Дамулин Игорь Владимирович – д-р мед. наук, проф. каф. нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова».

E-mail: damulin@mmscience.ru

# Актуализация эффективной стратификационной терапии пациентов с легкой черепно-мозговой травмой (клиническое исследование)

И.Н.Самарцев<sup>✉1</sup>, С.А.Живолупов<sup>1</sup>, Е.В.Яковлев<sup>2</sup>, М.С.Паршин<sup>3</sup>, П.Ю.Соседов<sup>1</sup>, Н.А.Рашидов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова» Минобороны России. 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6;

<sup>2</sup>АО «Медицинский центр «Адмиралтейские верфи». 190121, Россия, Санкт-Петербург, ул. Садовая, д. 126;

<sup>3</sup>СПб ГБУЗ «Городская больница №26». 196247, Россия, Санкт-Петербург, ул. Костюшко, д. 2

✉alpinaigor@mail.ru

В основе клинических проявлений легкой черепно-мозговой травмы (ЛЧМТ) лежит асинапсия, возникающая вследствие воздействия инерционно-го и ударного ускорений на нейросети. Прогноз функционального восстановления (в течение 1–2 нед) у подавляющего большинства пациентов достаточно благоприятный, однако у части пострадавших могут отмечаться более длительные нарушения, которые относят к постконтузионному синдрому (ПКС).

**Цель** настоящего открытого наблюдательного исследования – оценка эффективности применения препарата ипидакрина (Ипигрикс®) для профилактики ПКС у пациентов с ЛЧМТ.

**Материалы и методы.** Пациенты (n=108) с ЛЧМТ были разделены на 2 группы. Терапия основной группы (n=60) включала базовую схему (покой, дегидратационная терапия, а также ряд препаратов по требованию: нестероидные противовоспалительные средства, антиэметические препараты, анксиолитики) и антихолинэстеразный препарат Ипигрикс®. Терапия контрольной группы (n=48) ограничивалась базовой схемой. Общая длительность периода наблюдения составила 30 дней. Оценка эффективности терапии проводилась с учетом анализа шкалы оценки ПКС (Post-Concussion Symptom Scale, PCSS), числа больных с верифицированным диагнозом ПКС.

**Результаты.** Через 1 мес от начала наблюдения и лечения общий балл шкалы PCSS (среднее ± σ) составил 6,5±3,5 в основной и 11,2±5,2 – в контрольной группе (p<0,05). У 7 (15,9%) пострадавших контрольной группы верифицировали диагноз ПКС, что достоверно выше (p<0,05) по сравнению с основной группой – 2 (3,6%) пациента. Было установлено, что достоверно более высокий риск развития ПКС существует у пострадавших женского пола (скорректированное отношение шансов – ОШ 2,92, 95% доверительный интервал – ДИ 1,26–8,22), перенесших в анамнезе ЛЧМТ (скорректированное ОШ 2,52, 95% ДИ 1,66–5,32), которым в состав комплекса фармакологического лечения не включали ипидакрин (скорректированное ОШ 1,50, 95% ДИ 0,96–2,30).

**Выводы.** Использование ипидакрина оказывает достоверное положительное влияние на частоту и риск развития ПКС у пациентов с ЛЧМТ, однако необходимы дальнейшие исследования для подтверждения полученных данных и создания клинических рекомендаций по рациональному ведению пациентов этого профиля.

**Ключевые слова:** легкая черепно-мозговая травма, постконтузионный синдром, предикторы, ипидакрин, Ипигрикс.

**Для цитирования:** Самарцев И.Н., Живолупов С.А., Яковлев Е.В. и др. Актуализация эффективной стратификационной терапии пациентов с легкой черепно-мозговой травмой (клиническое исследование). Consilium Medicum. 2018; 20 (2): 69–77. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.2.69-77

## Original article

### Actualization of effective stratified therapy in patients with mild traumatic brain injury (clinical trial)

I.N.Samartsev<sup>✉1</sup>, S.A.Zhivolupov<sup>1</sup>, E.V.Jakovlev<sup>2</sup>, M.S.Parshin<sup>3</sup>, P.Yu.Sosedov<sup>1</sup>, N.A.Rashidov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>S.M.Kirov Medical Military Academy of the Ministry of Defence of the Russian Federation. 194044, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Akademika Lebedeva, d. 6;

<sup>2</sup>Medical Center "Admiralteyskie Verfi". 190121, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Sadovaya, d. 126;

<sup>3</sup>Clinical Hospital №26. 196247, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Kostyushko, d. 2

✉alpinaigor@mail.ru

#### Abstract

Synapse damage that develops due to linear and impact acceleration is the basis for clinical signs of mild traumatic brain injury (MTBI) development. The prognosis for functional recovery (in 1–2 weeks) is favorable in most patients, though in some of them more prolonged deficit can occur that is referred to post-concussion syndrome (PCS).

**The aim** of this open-label observational study was to estimate the effectiveness of ipidacrine (Ipigrix®) use for PCS prophylaxis in patients with MTBI.

**Materials and methods.** Patients with MTBI (n=108) were divided in two groups. The therapy in treatment group (n=60) included basic treatment program (rest, dehydration therapy as well as some medications required such as non-steroid anti-inflammatory drugs, antiemetic drugs, and anxiolytics) combined with anticholinesterase medication ipidacrine (Ipigrix®). The patients of control group (n=48) received only basic treatment program. The patients were followed up for 30 days. The treatment effectiveness was estimated using Post-Concussion Symptom Scale (PCSS) results analysis and overall number of patients diagnosed with PCS.

**Results.** After 1 month of follow-up and treatment the PCSS score (mean ± σ) was 6.5±3.5 in treatment group and 11.2±5.2 in control group (p<0.05). PCS was diagnosed in 7 (15.9%) patients of control group that is significantly more compared with treatment group where this diagnosis was established in 2 (3.6%) patients. It was found that female patients (adjusted odds ratio – OR 2.92, 95% confidence interval – CI 1.26–8.22), patients with a history of MTBI (adjusted OR 2.52, 95% CI 1.66–5.32), and patients who did not receive ipidacrine treatment (adjusted OR 1.50, 95% CI 0.96–2.30) have significantly higher risk of PCS development.

**Conclusions.** Ipidacrine usage results in significant positive effect on frequency and risk of PCS development in patients with MTBI. Still, to confirm acquired data and develop clinical guidelines on rational management of these patients further research is needed.

**Key words:** mild traumatic brain injury, post-concussion syndrome, predictors, ipidacrine, Ipigrix.

**For citation:** Samartsev I.N., Zhivolupov S.A., Jakovlev E.V. et al. Actualization of effective stratified therapy in patients with mild traumatic brain injury (clinical trial). Consilium Medicum. 2018; 20 (2): 69–77. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.2.69-77

## Введение

Данные эпидемиологических исследований последних 25 лет показывают, что травмы нервной системы составляют 30–40% в общей структуре травматизма и являются одной из основных причин смертности и снижения трудовой активности населения страны; а по суммарному экономическому и медико-социальному ущербу травмы, прежде всего черепно-мозговые (ЧМТ), занимают первое место, опережая сердечно-сосудистые и онкологические заболевания [1].

Согласно статистике Всемирной организации здравоохранения, повреждения центральной нервной системы (ЦНС) имеют тенденцию к нарастанию в среднем на 2% в год, при этом в наибольшей степени от травматизма страдают молодые трудоспособные люди в возрасте от 20 до 50 лет. У мужчин встречаются более тяжелые травмы, чем у женщин, этим обусловлена и в 3 раза большая летальность у них. ЧМТ относятся к категории тяжелых повреждений, сопровождающихся высокой летальностью: от 5 до 10% при среднетяжелых ЧМТ и до 70% – при тяжелых [6]. Травма головного мозга возникает преимущественно в результате дорожно-транспортных происшествий – ДТП (58,7%), падений с высоты (37%), падений на улице (3%) и ударов по голове (1,3%). В момент травмы 33% пациентов (преимущественно мужчины) находятся в состоянии алкогольного опьянения. Переломы черепа возникают у 56,5% пострадавших (закрытые – 44,4%, открытые – 12,1%) [5].

Для военной неврологии травмы головного мозга являются особенно актуальной проблемой, поскольку их частота в период стихийных катастроф или боевых действий неуклонно растет. Так, в ходе локального вооруженного конфликта на Северном Кавказе частота повреждений головного мозга составила 17,9% от общего числа раненых и 83% от числа пострадавших неврологического профиля [2, 7].

Легкая ЧМТ (ЛЧМТ) представляет собой остро развившуюся дисфункцию головного мозга вследствие тупого удара с внезапным ускорением, торможением или ротацией головы; при этом у пострадавшего в момент осмотра врачом определяется ясное сознание или уровень бодрствования снижен до умеренного оглушения. Анамнестически у таких пациентов выявляется факт кратковременной (до 30 мин) потери сознания и/или амнезии (до 24 ч). С точки зрения наличия морфологического дефекта ЛЧМТ включает в себя две клинические формы:

- сотрясение – наиболее легкий вариант диффузного транзиторного повреждения вещества головного мозга, характеризующийся отсутствием изменений по данным нейровизуализационного исследования (компьютерная томография – КТ, магнитно-резонансная томография – МРТ). При данной форме ЛЧМТ переломы костей черепа отсутствуют, а давление ликвора и его клеточный состав не изменены;
- ушиб головного мозга легкой степени – характеризуется минимальным морфологическим повреждением вещества мозга с макроструктурными проявлениями (мелкие кровоизлияния, локальный отек мозга), а также наличием нейровизуализационных изменений на КТ или МРТ. Возможны переломы костей свода черепа и субарахноидальное кровоизлияние. В данном случае морфологический дефект может возникать вследствие нескольких причин – непосредственное воздействие механической энергии на вещество головного мозга и удар отдельных

зон мозга о противоположные стенки черепа, большой серповидный отросток, мозжечковый намет.

Экспериментальные и клинические исследования доказали, что в основе клинического симптомокомплекса ЛЧМТ лежит асинапсия (преимущественно функциональная), возникающая вследствие воздействия инерционного и ударного ускорений на нейросети [16]. Установлено, что морфологическим субстратом сотрясения мозга является нарушение коллоидного равновесия в нервных клетках, что приводит к набуханию синапсов и блокаде афферентной и эфферентной импульсации (охранительное торможение) [21]. В более тяжелых случаях к ним присоединяются нарушения ультраструктуры нейронов, вследствие линейного или вращательного ускорения, которое вызывает смещение больших полушарий относительно жестко фиксированного ствола и преходящее повышение внутричерепного давления. В результате происходят натяжение и скручивание длинных аксонов в глубине белого вещества полушарий, мозолистом теле и стволе (диффузное аксональное повреждение) [15]. Вторичное повреждение головного мозга возникает в результате внечерепных осложнений, вызывающих нарушение доставки к мозгу кислорода и питательных веществ (при пневмонии, тромбоэмболии легочной артерии, артериальной гипотензии), или внутричерепных осложнений (внутричерепная гематома, отек мозга, гидроцефалия или инфекции).

В настоящее время ведение пациентов с ЛЧМТ предусматривает их стратификацию на категории в зависимости от балльного значения шкалы комы Глазго (ШКГ), а также наличия основных и дополнительных факторов риска, определяемых при поступлении пострадавшего в лечебное учреждение (табл. 1 и 2) [4].

Пациентам с ЛЧМТ 1-й категории может быть рекомендовано лечение на дому. Остальным категориям пострадавших решение о тактике дальнейшей терапии принимается после проведения КТ головы (лечение на дому, госпитализация в профильное отделение с проведением консервативного лечения и наблюдения в дальнейшем, консуль-

Таблица 2. Факторы риска при ЛЧМТ

Таблица 2. Факторы риска при ЛЧМТ	
Основные	Возраст более 60 лет
	Рвота
	Посттравматические судороги
	Антикоагулянтная терапия
	Подозрение на открытый или вдавленный перелом черепа
	Посттравматическая амнезия более 4 ч
	Клинические признаки повреждения основания черепа
	Клинические признаки повреждения свода черепа
	Опасный механизм (в результате ДТП)
Дополнительные	Возраст 40–60 лет
	Потеря сознания
	Персистирующая антеградная амнезия
	Посттравматическая амнезия 2–4 ч
	Очаговая неврологическая симптоматика

Таблица 1. Клиническая стратификация пациентов с ЛЧМТ

Категория ЛЧМТ	ШКГ, баллы	Факторы риска	Показания для немедленного проведения КТ
1-я	15	Нет или 1 дополнительный	Нет
2-я	15	≥1 основной или ≥2 дополнительных	Да
3-я	13–14	–	Да

Параметр	Основная группа (n=60)		Контрольная группа (n=48)		p	
	n	σ	n	σ		
Возраст, лет	24,5	1,08	26,8	1,11	>0,05	
Образование, годы	14,8	0,9	13,2	1,08	>0,05	
	<b>абс.</b>	<b>%</b>	<b>абс.</b>	<b>%</b>		
Сотрясение головного мозга	42	70	38	79,1	>0,05	
Ушиб головного мозга	18	30	10	20,9	>0,05	
Пол	Мужской	43	71,6	30	62,5	>0,05
	Женский	17	28,4	18	37,5	>0,05
ЛЧМТ в анамнезе	0	45	75	40	83,3	>0,05
	1	11	18,3	6	12,5	>0,05
	2 и более	4	6,7	2	4,5	>0,05
Алкогольная интоксикация	7	11,7	5	10,4	>0,05	
Механизм ЧМТ	ДТП	28	46,7	21	43,8	>0,05
	Избиение	11	18,3	12	25	>0,05
	Спортивная травма	10	16,7	6	12,5	>0,05
	Падение в быту	8	13,3	7	14,5	>0,05
	Другое	3	5	2	4,2	>0,05
Длительность посттравматической амнезии	<5 мин	8	13,3	5	10,4	>0,05
	6–60 мин	3	5	2	4,2	>0,05
	1–24 ч	1	1,7	1	2,1	>0,05

Примечание. Здесь и далее в табл. 4, 5: σ – стандартное отклонение.

тация нейрохирурга с определением показаний для оперативного лечения). При отсутствии патологии по данным нейровизуализации пострадавшим показана госпитализация только в случае наличия следующих клинических проявлений:

- фокальный неврологический дефицит;
- длительная посттравматическая амнезия;
- возбуждение;
- выраженная головная боль;
- упорная рвота;
- перелом основания черепа/базальная ликворея;
- сочетанная травма;
- нарушение свертываемости крови;
- интоксикация (алкогольная, наркотическая);
- подозрение на неслучайный характер травмы.

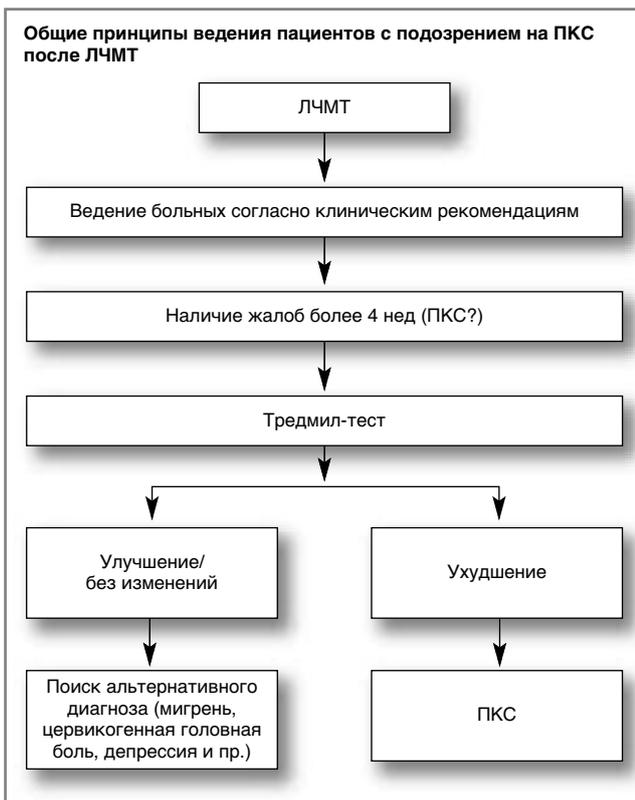
В противном случае пострадавший может быть отпущен с рекомендациями для лечения в домашних условиях. При выявлении на КТ головы патологических изменений (перелом костей черепа, гематомы, контузионный(ые) очаг(и) в головном мозге, субарахноидальное кровоизлияние, пневмоцефалия) оценивается необходимость оперативного вмешательства. При наличии показаний – пациент госпитализируется для дальнейшего лечения в нейрохирургическое (нейротравматологическое) отделение. При отсутствии – показана госпитализация в неврологический стационар для консервативной терапии и дальнейшего наблюдения.

К настоящему времени концепция обязательной обратимости клинических проявлений ЛЧМТ окончательно ушла в прошлое. Убедительно доказано, что при данной патологии в головном мозге происходят структурные и функциональные изменения, исходом которых может стать стойкий неврологический дефицит, обуславливающий значительное снижение качества жизни. Лечение больных данной категории является обязательным, а при выборе адекватной восстановительной (в частности, лекарственной) терапии при ЛЧМТ эффективным представляется индивидуальный, патогенетически и физиологически обоснованный подбор фармакологических средств.

В настоящее время традиционная терапия ЛЧМТ в остром периоде включает обезболивающие, дегидратационные, противорвотные, седативные, снотворные препараты [4]. В дальнейшем назначаются нейропротекторные, вазоактивные фармакологические средства, антиоксиданты и витамины, а применение противосудорожных препаратов с профилактической целью не показано. Следует отметить, что большинство из используемых средств оказывают специфическое ограниченное воздействие лишь на определенные звенья патогенеза. При этом среди стратегических направлений консервативной терапии наименее изученным является коррекция дишаза (процессов, лежащих в основе функциональных нарушений, происходящих непосредственно после повреждения головного мозга; под ним подразумевается совокупность электрофизиологических, метаболических и гемодинамических изменений структур, расположенных на отдалении от места очагового поражения вещества мозга).

Подавляющее большинство пациентов после ЛЧМТ выздоравливают в достаточно короткие сроки (1–2 нед), однако у 5–33% пострадавших могут отмечаться более длительные нарушения, которые относят в настоящее время к постконтузионному синдрому (ПКС). Согласно критериям Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), для верификации данного состояния необходимы:

1. Анамнестические сведения о травме головы с потерей сознания перед развитием симптоматики в период до 4 нед.
2. Минимум 3 признака из числа следующих:
  - жалобы на неприятные ощущения, такие как головная боль, головокружение, общее недомогание и повышенная утомляемость или непереносимость шума;
  - эмоциональные изменения, такие как раздражительность, эмоциональная лабильность, некоторая степень депрессии и/или тревоги;
  - субъективные жалобы на трудности сосредоточения внимания при умственных нагрузках, а также на нарушение памяти;



- бессонница;
- снижение толерантности к алкоголю;
- озабоченность вышеперечисленными симптомами и страх хронического поражения мозга до степени ипохондрических сверхценных идей и принятия роли больного.

В связи с этим представляется перспективным поиск новых препаратов, обладающих многоуровневым воздействием на основные патологические процессы, возникающие при ЧМТ, а также способных оказывать нейромодулирующий и нейропротекторный эффекты. Среди всех современных медикаментозных средств наиболее подходит для этих целей антихолинэстеразный препарат ипидакрин, обладающий двойным механизмом действия: способностью блокировать калиевую проницаемость мембраны и вызывать обратимое ингибирование холинэстеразы.

Ипидакрин (9-амино-2,3,5,6,7,8-гексагидро-1Н-циклопента хинолина гидрохлорид моногидрат и др.) с 1988 г. разрешен к применению как стимулятор нервно-мышечной передачи для лечения заболеваний периферической нервной системы. Действие ипидакрин основано на способности обратимо ингибировать ацетилхолинэстеразу, увеличивая содержание ацетилхолина в нервно-мышечных синапсах и в головном мозге (за счет хорошей проницаемости через гематоэнцефалический барьер). Кроме этого эффекта ипидакрин способен ингибировать и другой фермент, разрушающий ацетилхолин, – бутирилхолинэстеразу [30]. В настоящее время модуляторы метаболизма ацетилхолина в головном мозге рассматриваются как препараты с наиболее сильной доказательной базой в плане коррекции когнитивных и мнестических функций [12]. Также выявлено влияние ипидакрин на ГАМК-ергическую и катехоламиную системы, что вкупе с торможением амилоидогенеза в головном мозге предполагает нейропротективное действие ипидакрин [22]. В последнее время ипидакрин рассматривается как препарат, способный модулировать нейропластические изменения в головном мозге, что связано с его M2-агонистической активностью, отражением которых является изменение длиннолатентных потенциалов нейронов CA1 в области гиппокампа [23].

Кроме того, ипидакрин влияет на работу К- и Na-каналов, а также опосредованно увеличивает скорость вхождения ионов кальция в терминаль аксона. Блокада К-каналов вызывает удлинение периода возбуждения в пресинаптическом волокне во время прохождения импульса, что, в свою очередь, обеспечивает выход больших количеств ацетилхолина в синаптическую щель. С влиянием на Na-каналы связывают седативные и анальгезирующие свойства ипидакрин [22].

**Целью** настоящего открытого наблюдательного исследования была оценка эффективности применения препарата Ипигрикс® для профилактики ПКС у пациентов с ЛЧМТ.

## Материалы и методы

В исследование были включены 108 пациентов с ЛЧМТ в остром периоде (до 5 дней после травмы).

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Верифицированный диагноз ЛЧМТ: S06.0 – сотрясение головного мозга и S06.3 – очаговая травма головного мозга (ушиб головного мозга легкой степени).
2. Возраст старше 18 лет.

Критерии исключения:

1. Наличие противопоказаний к приему препарата Ипигрикс® (изложены в инструкции).
2. Невозможность вербального контакта с пациентом, проведения балльной оценки эффективности лечения (вследствие деменции, психических заболеваний и пр.).
3. Необходимость хирургического лечения.

Общая характеристика пострадавших представлена в табл. 3. В дальнейшем пациенты были разделены на 2 группы, не имеющие достоверных различий по полу, возрасту, массе тела. Первая (основная) состояла из 60 человек, в терапию которых помимо базовой схемы включали препарат ипидакрин (Ипигрикс®): 15 мг внутримышечно 1 раз в день в течение 10 дней, затем перорально таблетки по 20 мг 3 раза в день в течение 20 дней. Во 2-ю группу (контрольную) вошли 48 человек, терапия которых ограничивалась базовой схемой.

Базовое лечение:

- покой в течение 14 сут;
- дегидратационная терапия (ацетазоламид 250 мг 1 раз в день утром) в течение 5 дней;
- нестероидные противовоспалительные препараты (лорноксикам 8–16 мг/сут) – по требованию;
- антиэметические средства (метоклопрамид 10–20 мг/сут) – по требованию;
- анксиолитики (аминофенилмасляная кислота 750 мг/сут) – по требованию [8].

Общая длительность периода наблюдения составила 30 дней. Частота осмотров и проведения тестирования – 1 раз в 15 дней (всего 3 визита). Из 60 пациентов основной группы исследование завершили 55 человек (5 больных были исключены по причине нарушения протокола). В контрольной группе на этом же основании досрочно были выведены из исследования 8 пациентов.

Оценка эффективности терапии проводилась с учетом анализа параметров шкалы оценки постконтузионных симптомов (Post-Concussion Symptom Scale, PCSS) [25] и выделением доминирующих кластеров симптомов.

Шкала PCSS представляет собой один из наиболее широко используемых и отлично себя зарекомендовавших опросников для оценки функционального восстановления пациентов после перенесенной ЧМТ. Пострадавшим предлагается самостоятельно оценить собственное состояние по 22 позициям в соответствии с 7-балльной шкалой (0 – нет симптомов, 6 – очень выраженные проявления). Помимо общего балла PCSS существует возможность оценить выраженность доминирующих кластеров симптомов: когнитивные расстройства (4 позиции, воз-

**Таблица 4. Динамика изменения балльных значений шкалы оценки постконтузионных симптомов (PCSS) в основной группе больных (общий балл и кластеры симптомов)**

Параметры	1-й визит		2-й визит (через 15 сут)		3-й визит (через 1 мес)		p
	среднее	$\sigma$	среднее	$\sigma$	среднее	$\sigma$	
Когнитивные нарушения	8,5	6,8	4,5	2,4	2,6	1,6	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$
Физические нарушения	8,4	5,6	4,1	2,9	2,8	1,7	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$
Эмоциональные нарушения	4,5	4,6	3,1	1,8	1,9	0,6	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$
Диссомния	9,3	4,2	2,2	1,1	1,5	0,7	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$
Общий балл	32,6	10,1	13,5	6,8	6,5	3,5	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$

можный суммарный балл – 0–24), физические нарушения (7 позиций: 0–42 балла), эмоциональные нарушения (4 позиции: 0–24 балла), диссомнии (также 4 позиции: 0–24 балла).

Для четкой верификации ПКС всем пациентам с подозрением на данное состояние на 3-м визите предлагалось пройти аэробный физический тест (вариант тредмил-теста) в соответствии с протоколом Balke [24] (см. рисунок). Поскольку установлено, что клинические проявления ЛЧМТ обычно усугубляются при физической нагрузке [26], при этом в случае депрессии все симптомы купируются драматическим образом [13]. В целом при отсутствии значимого ухудшения состояния у пациентов с подозрением на ПКС при физической нагрузке высокой интенсивности следует исключать другие состояния со сходной клинической картиной (мигрень, цервикогенная головная боль, депрессия и пр.).

Первичные конечные точки исследования были следующие:

1. Оценка безопасности и эффективности применения ипидакрина для профилактики ПКС у пациентов с ЛЧМТ.
2. Стратификация по достоверности и значимости основных предикторов развития ПКС у пациентов с ЛЧМТ.

Вторичные конечные точки исследования: усовершенствование алгоритма наблюдения и комплексного лечения пациентов с ЛЧМТ.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась согласно общепринятым методикам с использованием программного обеспечения SPSS (версия 22.0).

## Результаты исследования

В остром периоде ЛЧМТ (1-й визит) у пациентов обеих групп доминировали жалобы на головную боль, головокружение, общую слабость, потливость, нарушение аппетита, сонливость и беспокойный сон. Попытки двигаться, читать, работать за компьютером приводили к ухудшению состояния – усилению головной боли и головокружения. Любопытно, что клиническая картина пострадавших с ЛЧМТ достаточно сильно зависела от возраста. В группе пациентов молодого возраста (до 44 лет, n=83) отмечались выраженные вегетативные нарушения – тошнота, рвота, лабильность пульса, гипергидроз кистей и стоп. У пациентов пожилого возраста (60–75 лет, n=14) выявлялась дезориентация во времени и месте, посттравматическая амнезия. В этой группе пострадавших у 5 (5,3% от всех пациентов) больных мы выявили посттравматическое доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение (у всех поражение заднего полукружного канала), которое легко купировалось после однократного применения техники репозиции канала по методике Эпли. Кроме того, у

8 (57,1%) пациентов пожилого возраста в остром периоде после травмы головы возникала декомпенсация имеющейся хронической патологии: артериальной гипертензии, сахарного диабета и пр.

При неврологическом осмотре пациентов на 1-м визите выявлялись рассеянные органические знаки (взор-индуцируемый нистагм, оживление глубоких рефлексов, незначительно выраженный интенционный тремор при пальценосовой пробе, покачивание в позе Ромберга и пр.).

При оценке результатов тестирования по шкале PCSS в 1-е сутки после ЛЧМТ (1-й визит) достоверных различий между пациентами основной и контрольной групп в отношении исследуемых параметров (общий балл, а также оценка кластеров нарушений) зарегистрировано не было. Наибольшая выраженность патологических проявлений ЛЧМТ была выявлена в кластере диссомний и когнитивных нарушений; поэтому использование шкалы PCSS с выделением кластеров нарушений позволило индивидуализировать фармакологическое лечение больных и исключить необоснованное назначение лекарственных препаратов «по протоколу».

Через 15 дней после травмы (2-й визит) у 42 (76,3%) основной и у 28 (70%) пациентов контрольной группы отсутствовали какие-либо жалобы на состояние здоровья. Эти пострадавшие при отсутствии патологических изменений по данным неврологического осмотра возвращались к активной повседневной жизни. В то же самое время среди 13 (23,6%) пострадавших основной и 12 (30%) контрольной групп продолжали оставаться выраженные жалобы на головную боль, головокружение, нарушение сна и концентрации внимания, сниженный фон настроения и пр. И если в целом в исследуемых группах больных произошло достоверное уменьшение значения общего балла шкалы PCSS (табл. 4), а также всех кластеров симптомов, то у вышеуказанных пострадавших какой-либо достоверной положительной динамики изменений исследуемых параметров не было выявлено.

Через 1 мес после начала наблюдения и лечения (3-й визит) в основной группе больных остались 2 (3,6%) пациента, у которых присутствовали жалобы на плохое самочувствие (преимущественно в кластере физических и когнитивных нарушений) и которые соответствовали, таким образом, критериям МКБ-10 для постановки диагноза «постконтузионный синдром». Среднее значение общего балла шкалы PCSS в основной группе составило  $6,5 \pm 3,5$  балла, что достоверно ниже по сравнению со 2-м визитом ( $13,5 \pm 6,8$ ). В контрольной группе на 3-м визите 7 (15,9%) пациентов соответствовали критериям «постконтузионный синдром». У них также доминировали нарушения в физическом и когнитивном кластере. При этом в группе контроля достоверного различия между средними значениями общего

**Таблица 5. Динамика изменения балльных значений шкалы оценки постконтузионных симптомов (PCSS) в контрольной группе больных (общий балл и кластеры симптомов)**

Параметры	1-й визит		2-й визит (через 15 сут)		3-й визит (через 30 сут)		p
	среднее	$\sigma$	среднее	$\sigma$	среднее	$\sigma$	
Когнитивные нарушения	9,5	5,9	6,6	3,0	4,0*	2,3	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$
Физические нарушения	9,1	6,2	5,3	3,8	4,6*	2,4	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$
Эмоциональные нарушения	4,1	5,5	4,2	2,9	3,4*	1,3	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}>0,05$
Диссомния	8,5	5,1	3,0	1,8	3,1*	1,0	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}>0,05$
Общий балл	35,4	11,3	16,7	7,5	11,2*	5,2	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}>0,05$

\*Здесь и далее в табл. 6 – достоверное различие по сравнению с основной группой.

балла шкалы PCSS, полученных на 2 и 3-м визитах, зарегистрировано не было. Статистический анализ полученных результатов демонстрирует достоверное различие между основной и контрольной группами больных через 1 мес от начала наблюдения и лечения в отношении количества больных с развившимся постконтузионным синдромом ( $p<0,05$ ), а также общего балла шкалы PCSS ( $p<0,05$ ).

Применение протокола Valke для дифференциальной диагностики ПКС у пациентов после ЛЧМТ позволило предположить на 3-м визите у 3 (3,2%) больных (1 пациент в основной и 2 в контрольной группе) наличие другого заболевания, имеющего сходную клиническую картину с ПКС. Действительно, у этих 3 пострадавших при дальнейшем диагностическом поиске (проведение блокады фасеточных суставов на уровне C<sub>2-3</sub>, C<sub>3-4</sub> с ропивакаином гидрохлоридом) был установлен вертеброгенный генез головной боли (вероятно, вследствие хлыстовой травмы шейного отдела позвоночника), в связи с чем им было рекомендовано проведение радиочастотной денервации фасеточных суставов. Нами не было выявлено развитие каких-либо серьезных побочных эффектов от проводимой терапии как в основной, так и в контрольной группах больных, которые бы стали причиной отказа от дальнейшего лечения.

Одной из первичных конечных точек нашего исследования была стратификация по достоверности и значимости основных предикторов развития ПКС у пациентов с ЛЧМТ. Для этого нами была произведена выборка наиболее, на наш взгляд, значимых анамнестических, клинических и других факторов, которые могут влиять на развитие ПКС у пострадавших с ЛЧМТ. Для этого был проведен логистический регрессионный анализ данных с расчетом отношения шансов (ОШ), скорректированных по Ментелю–Хензелу. Результаты представлены в табл. 4, 5. Согласно полученным данным, среди 22 изученных факторов достоверное влияние на вероятность развития ПКС у пациентов с ЛЧМТ оказали только 3: пол пострадавших – женский ( $p=0,022$ ), анамнестические сведения о перенесенной ЛЧМТ ( $p=0,035$ ) и отсутствие назначения ипидакрина в терапии больных ( $p=0,046$ ).

## Обсуждение

Общепризнано, что прогноз при ЛЧМТ является благоприятным. Как субъективные, так и объективные клинические проявления заболевания полностью восстанавливаются до исходного (дотравматического) уровня у подавляющего большинства пострадавших. При этом соблюдение протокола ведения пациентов с ЛЧМТ, согласно актуальным клиническим рекомендациям [4] и стандартам специализированной медицинской помощи [8], позво-

ляет стратифицировать пациентов как по степени необходимости проведения дополнительных диагностических мероприятий, так и по нуждаемости в оказании специализированной нейрохирургической помощи, что значительно снижает вероятность смертности и инвалидизации больных данного профиля. При этом сроки регресса клинической симптоматики при ЛЧМТ (даже при ушибах головного мозга) в большинстве случаев составляют не более 14 сут, а временной нетрудоспособности – до 1 мес [4]. Тем не менее у 10–33% пострадавших даже по прошествии 4 нед после ЛЧМТ сохраняются жалобы на плохое самочувствие, которые могут быть интерпретированы как проявления ПКС [9, 11]. Патогенетическая основа ПКС до настоящего времени не ясна, предикторы разнятся от исследования к исследованию, и к настоящему времени не существует каких-либо фармакологических препаратов или нелекарственных воздействий, способных достоверно предотвратить развитие данного патологического состояния.

В нашем исследовании изучались основные закономерности клинического и функционального восстановления у 95 пациентов с ЛЧМТ. Действительно, как в основной (использовавшей наряду с базовой терапией препарат ипидакрин (Ипигрикс®) (96,3%), так и в контрольной группе больных подавляющее большинство пострадавших (72,7%) успешно добились тотального купирования клинических проявлений травмы головы. Использование шкалы PCSS с выделением кластеров позволило сформировать индивидуализированную фармакологическую схему терапии данной группы больных. Тем не менее, несмотря на обеспечение должного физического и умственного покоя, проведения таргетного лечения, в обеих группах больных через 1 мес от начала исследования у ряда пациентов был верифицирован диагноз ПКС. В контрольной группе больных таких пострадавших оказалось 7 (15,9%), что достоверно выше по сравнению с основной группой – 2 (3,6%) пациента.

Необходимо отметить, что в ходе исследования у 5 (5,3% от всех больных) пациентов было диагностировано посттравматическое доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение, которое было успешно купировано при выполнении техники репозиции канала по методике Эпли. Наш опыт работы свидетельствует о низкой осведомленности нейрохирургов и травматологов об этиопатогенезе и доброкачественном характере данного заболевания, что приводит к выполнению необоснованных исследований, главным образом нейровизуализационных, с целью исключения «острого нарушения мозгового кровообращения в вертебрально-базилярном бассейне». Кроме

того, в нашем исследовании была в очередной раз подтверждена необходимость использования протокола Valke (или иного, подобного рода) для дифференциальной диагностики ПКС от патологических состояний, манифестирующих сходной клинической картиной (мигрень, цервикогенная головная боль, депрессия и пр.). Нам удалось верифицировать 3 (3,2%) пациентов с цервикогенной головной болью, которая купировалась при выполнении блокады фасеточных суставов на уровне верхнешейного отдела позвоночника ропивакаином гидрохлоридом.

При стратификации основных предикторов развития ПКС у пациентов с ЛЧМТ по достоверности и значимости было установлено, что достоверно более высокий риск развития ПКС существует у пострадавших женского пола, перенесших в анамнезе ЛЧМТ, которым в состав комплекса фармакологического лечения не включали ипидакрин (табл. 6). В целом подобные заключения соответствуют результатам, полученным в других исследованиях [17, 20].

В нашем исследовании женский пол оказался наиболее значимым предиктором развития ПКС у пострадавших с ЛЧМТ (скорректированное ОШ 2,92, 95% доверительный интервал – ДИ 1,26–8,22). Считается, что у женщин риск формирования ПКС выше, чем у мужчин, вследствие ряда психосоциальных факторов (социальное неравенство, большая вероятность развития тревожного расстройства) [14], гормональных факторов, различий в психобиологических реакциях на острый стресс [28].

Вторым по значимости предиктором развития ПКС (скорректированное ОШ 2,52, 95% ДИ 1,66–5,32) оказалось наличие ЛЧМТ в анамнезе, что также уже было описано в ряде других исследований [18, 29]. Считается, что в развитие нейронально-аксональной дегенерации при ЧМТ вносят вклад различные церебральные динамические процессы: во-первых, феномен селективной ранимости определенных нейронных ансамблей, особенно гиппокампа; во-вторых, нейропластичность, которая в течение неопределенного времени создает противодействие дегенеративному процессу, вследствие чего иногда даже тяжелые ЧМТ не сопровождаются выраженными клиническими проявлениями. И, наконец, при травматической болезни головного мозга обнаружена цепная динамика распространения нейродегенеративного процесса по типу апоптоза. Что предположительно связывают с тем, что гибель наиболее ранимых нейрональных популяций приводит к нарушению снабжения нейротрофическими факторами других нейронов, ассоциативно связанных с погибшими. Кроме того, в экспериментальных исследованиях было установлено, что у грызунов наблюдается кумулятивный патологический эффект на головной мозг при повторных ЛЧМТ [32].

Третьим достоверным предиктором развития ПКС у пациентов с ЛЧМТ (скорректированное ОШ 1,50, 95% ДИ 0,96–2,30) явилось применение терапевтической схемы ведения пациентов, исключающей назначение ипидакрина. Как известно, в настоящее время отсутствует какой-либо фармакологический препарат, применение которого с высокой степенью достоверности способствовало бы профилактике развития ПКС у пациентов с ЛЧМТ. Существуют отдельные работы, свидетельствующие о возможной эффективности антидепрессантов в этом отношении [27]. Кроме того, в последнее время в лечении пациентов с ЛЧМТ активно изучается возможность использования препаратов, стимулирующих эндоканнабиноидную систему, в том числе и с целью предотвращения развития ПКС [31]. К сегодняшнему дню уже достаточно изучены 2 типа рецепторов к каннабиоидам – СВ<sub>1</sub> и СВ<sub>2</sub>. Оба рецептора относятся к суперсемейству рецепторов, связанных с G-белком (G<sub>i/o</sub>). СВ<sub>1</sub> локализуется в структурах центральной и периферической нервной системы, сердце, легких, органах желудочно-кишечного тракта, простате и других

Таблица 6. Стратификация по достоверности и значимости основных предикторов развития ПКС у пациентов с ЛЧМТ		
Предиктор	Скорректированное ОШ (95% ДИ)	p
<i>Возраст</i>		
До 44 лет	1,02 (0,86–1,36)	0,076
44–60 лет	0,95 (0,84–1,02)	0,207
60–75 лет	0,98 (0,94–1,03)	0,233
<i>Образование, годы</i>		
Менее 10 лет	0,82 (0,74–0,92)	0,547
Более 10 лет	0,88 (0,84–0,93)	0,573
Сотрясение головного мозга	1,01 (0,86–1,18)	0,063
Ушиб головного мозга	1,03 (0,87–1,16)	0,062
Женский пол	2,92 (1,26–8,22)	0,022*
ЛЧМТ в анамнезе	2,52 (1,66–5,32)	0,035*
Алкогольная интоксикация	1,00 (0,94–1,03)	0,125
<i>Механизм травмы</i>		
ДТП	0,72 (0,66–0,86)	0,198
Избиение	0,99 (0,86–1,11)	0,079
Спортивная травма	0,68 (0,44–0,93)	0,331
Падение в быту	0,78 (0,64–1,01)	0,275
<i>Общий балл шкалы PCSS на 1-м визите</i>		
До 10 баллов	0,54 (0,36–1,21)	0,348
10–30 баллов	0,78 (0,64–0,83)	0,172
Более 30 баллов	0,81 (0,54–1,11)	0,221
<i>Ведущий кластер нарушений по шкале PCSS на 1-м визите</i>		
Когнитивные	0,74 (0,66–1,03)	0,145
Физические	0,88 (0,71–0,95)	0,122
Эмоциональные	0,91 (0,74–1,14)	0,129
Диссомния	1,12 (0,99–1,34)	0,101
Отсутствие назначения ипидакрина (Ипигрикса)	1,50 (0,96–2,30)	0,046*

органах. В головном мозге концентрация рецепторов СВ<sub>1</sub> чрезвычайно высока в коре, гиппокампе, базальных ганглиях – зонах мозга, ответственных за когнитивные функции, эмоциональные реакции, процессинг сенсорной информации, память. Рецепторы же СВ<sub>2</sub> сконцентрированы, главным образом, на мембранах клеток иммунной системы, микроглии в ЦНС, макрофагов, моноцитов, Т-клеток CD4+ и CD8+. Незначительное количество СВ<sub>2</sub>-рецепторов также обнаруживается в головном мозге [19]. Полагают, что с помощью модуляции активности данных типов рецепторов возможно значительно уменьшить масштаб процессов эксайтотоксичности, нейровоспаления и нейродегенерации при ЧМТ, что в итоге приведет к лучшему клиническому исходу [10].

Результаты настоящего исследования позволили впервые предположить возможность профилактики ПКС у пациентов с ЛЧМТ при использовании антихолинэстеразного препарата ипидакрина. Безусловно, это лишь первые результаты, которые требуют дальнейших исследований в этом направлении. Однако полученные достоверные различия между обследованными группами больных в отношении частоты развития ПКС у пациентов с ЛЧМТ и расчетные данные рисков формирования данного патологического состояния свидетельствуют о важности применения ипидакрина в комплексной терапии пострадавших с ЛЧМТ.

Применение антихолинэстеразных (АХЭ) препаратов в раннем восстановительном периоде ЧМТ обусловлено возможностью их влияния на обмен ацетилхолина, который является важнейшим медиатором как центральной, так и периферической вегетативной нервной системы.

В ЦНС холинергические нейроны находятся в стриатуме, ядре Мейнерта, лимбической системе, коре больших полушарий и ряде других областей. Холинергическая система играет определяющую роль в процессе внимания, памяти, обучения, нейропластичности. Назначение АХЭ-препаратов при ЧМТ может способствовать ускорению темпов восстановления двигательных функций за счет нормализации импульсации как по центральным, так и периферическим нервным проводникам, улучшению когнитивных функций в результате повышения содержания ацетилхолина в стратегически важных областях мозга, а также уменьшению выраженности астеновегетативного синдрома. Терапевтическая эффективность АХЭ-препаратов связана с блокированием активности фермента ацетилхолинэстеразы, что сопровождается накоплением ацетилхолина в области синапса [22]. АХЭ-препараты обладают также некоторым прямым возбуждающим действием на М, Н-холинорецепторы. Действие ацетилхолина очень кратковременно (1–2 мс), часть ацетилхолина диффундирует из области концевой пластинки, а часть гидролизует ферментом ацетилхолинэстеразой (т.е. расщепляется на неэффективные компоненты: холин и уксусную кислоту).

Исходя из стойкости взаимодействия АХЭ-препаратов с ацетилхолинэстеразой, их подразделяют на 2 группы:

- АХЭ-средства обратимого действия. Их действие длится 2–10 ч. К ним относятся: физостигмин, неостигмин, галантамин, оксазил, ипидакрин и др.
- АХЭ-средства необратимого типа действия. Эти средства очень мощно связываются с ацетилхолинэстеразой на несколько дней, даже месяцев. К данным средствам отно-

сятся: армин, фосфакол и другие АХЭ-средства из группы фосфорорганических соединений (инсектициды, фунгициды, гербициды, боевые отравляющие вещества). Выбор АХЭ-препаратов определяется их активностью, способностью проникать через тканевые барьеры, длительностью действия, наличием раздражающих свойств, токсичностью. Так, пиридоистигмин и оксазил отличаются большей продолжительностью действия, чем Прозерин. Галантамин лучше проникает через гематоэнцефалический барьер. Кроме торможения активности ацетилхолинэстеразы большое значение имеет продолжительность воздействия на ионные каналы, влияющая на транспорт ионов калия. Блокада калиевых каналов вызывает удлинение периода возбуждения. Следует также отметить, что АХЭ-эффект ипидакрина отличается кратковременностью (20–30 мин) и обратимостью, в то время как блокада калиевой проницаемости мембраны обнаруживается в течение 2 ч после введения препарата. Кроме того, в лечении пациентов с ЧМТ, вероятно, одним из наиболее патогенетически значимых эффектов от применения ипидакрина является его способность увеличивать синтез мозгового нейротрофического фактора (BDNF) – одного из важнейших веществ, отвечающих за репарационные и нейропластические процессы при заболеваниях и травмах ЦНС [3].

## Выводы

Результаты, полученные в нашем исследовании, позволяют рекомендовать препарат Ипигрикс® (ипидакрин) к широкому использованию в клинической практике при ведении больных с ЛЧМТ, тем более что его многоуровневое воздействие на нервную систему позволяет предполагать наличие не только центральных механизмов в реализации положительного эффекта препарата, но и периферических (активация афферентного потока). Полученные результаты продемонстрировали достоверное положительное влияние ипидакрина на частоту и риск развития ПКС у пациентов с ЛЧМТ, однако необходимы дальнейшие масштабные исследования в этом направлении для подтверждения полученных данных и создания четких клинических рекомендаций по рациональному ведению пациентов данного профиля.

## Литература/References

1. Гайдар Б.В. Сочетанные черепно-мозговые повреждения. В кн.: Сборник учебных пособий по актуальным вопросам нейрохирургии. М., 2002; с. 105–33. / Gaidar B.V. Sochetannyye cherepno-mozgovyye povrezhdeniya. V kn.: Sbornik uchebnykh posobii po aktual'nym voprosam neirokhirurgii. M., 2002; s. 105–33. [in Russian]
2. Емельянов А.Ю. Неврология острой закрытой черепно-мозговой травмы. Мед. вестн. 2007; 24: 11–2. / Emelianov A.Yu. Nevrologiya ostroi zakrytoi cherepno-mozgovoi travmy. Med. vestn. 2007; 24: 11–2. [in Russian]
3. Живолупов С.А., Самарцев И.Н., Марченко А.А., Пуляткина О.В. Нейрофизиологический мониторинг эффективности комплексной терапии сосудистой и травматической энцефалопатии. Журн. неврологии и психиатрии. 2013; 4: 25–30. / Zhivolupov S.A., Samartsev I.N., Marchenko A.A., Pulyatkina O.V. Neurofiziologicheskii monitoring effektivnosti kompleksnoi terapii sosudistoi i travmaticheskoi entsefalopatii. Zhurn. nevrologii i psikiatrii. 2013; 4: 25–30. [in Russian]
4. Потапов А.А., Лихтерман Л.Б., Кравчук А.Д. и др. Легкая черепно-мозговая травма. Клинические рекомендации Ассоциации нейрохирургов России. М., 2016. / Potapov A.A., Likhтерman L.B., Kravchuk A.D. i dr. Legkaia cherepno-mozgovaia travma. Klinicheskie rekomendatsii Assotsiatsii neirokhirurgov Rossii. M., 2016. [in Russian]
5. Кондаков Е.Н. Черепно-мозговая травма: рук-во для врачей. СПб.: СпецЛит, 2002; с. 158–64. / Kondakov E.N. Cherepno-mozgovaia travma: ruk-vo dlia vrachei. SPb.: SpetsLit, 2002; s. 158–64. [in Russian]

6. Коновалов А.Н., Лихтерман Л.Б., Потапов А.А. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме. М.: Антидор, 1998; с. 14–7. / Konovalov A.N., Likhтерman L.B., Potapov A.A. Klinicheskoe rukovodstvo po cherepno-mozgovoi travme. M.: Antidor, 1998; s. 14–7. [in Russian]
7. Одинак М.М. Структура боевой травмы мозга и организация оказания неврологической помощи на этапах медицинской эвакуации в вооруженных конфликтах. Военно-медицинский журн. 1997; 1: 56–62. / Odinak M.M. Struktura boevoi travmy mozga i organizatsiia okazaniia nevrologicheskoi pomoshchi na etapakh meditsinskoi evakuatsii v vooruzhennykh konfliktakh. Voennno-meditsinskii zhurn. 1997; 1: 56–62. [in Russian]
8. Приказ Минздрава России от 07.11.2012 №635н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при внутричерепной травме». / Prikaz Minzdrava Rossii ot 07.11.2012 №635n "Ob utverzhdenii standartata spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi pri vnutcherepnoi travme". [in Russian]
9. Al Sayegh A, Sandford D, Carson AJ. Psychological approaches to treatment of postconcussion syndrome: a systematic review. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2010; 81 (10): 1128–34.
10. Amenta PS, Jallo JI, Tuma RF, Elliott MB. A cannabinoid type 2 receptor agonist attenuates blood-brain barrier damage and neurodegeneration in a murine model of traumatic brain injury. J Neurosci Res 2012; 90: 2293–305.
11. Bazarian JJ, Atabaki S. Predicting postconcussion syndrome after minor traumatic brain injury. Acad Emerg Med 2001; 8 (8): 788–95.
12. Colovic MB et al. Acetylcholinesterase Inhibitors: Pharmacology and Toxicology. Current Neuropharmacology 2013; 11 (3): 315–35.
13. Dimeo F, Bauer M, Varahram I et al. Benefits from aerobic exercise in patients with major depression: a pilot study. Br J Sports Med 2001; 35 (2): 114–7.
14. Fenton G, McClelland R, Montgomery A et al. The postconcussional syndrome: Social antecedents and psychological sequelae. Br J Psychiatry 1993; 162: 493–7.
15. Gennarelli TA et al. Diffuse axonal injury and traumatic coma in the primate. Ann Neurol 1982; 12: 564–74.
16. Giza CC, Hovda DA. The neurometabolic cascade of concussion. J Athl Train 2001; 36 (3): 228–35.
17. Guskiewicz KM, Marshall SW, Bailes J et al. Recurrent concussion and risk of depression in retired professional football players. Med Sci Sports Exerc 2007; 39 (6): 903–9.
18. Guskiewicz KM, McCrea M, Marshall SW et al. Cumulative effects associated with recurrent concussion in collegiate football players: the NCAA Concussion Study. JAMA 2003; 290 (19): 2549–55.
19. Herkenham M, Lynn AB, Johnson MR et al. Characterization and localization of cannabinoid receptors in rat brain: a quantitative in vitro autoradiographic study. J Neurosci 1991; 11 (2): 563–83.
20. Iverson GL, Gaetz M, Lovell MR, Collins MW. Cumulative effects of concussion in amateur athletes. Brain Inj 2004; 18 (5): 433–43.
21. Johnston KM, McCrory P, Mohtadi NG, Meeuwisse W. Evidence-based review of sport-related concussion: clinical science. Clin J Sport Med 2001; 11(3): 150–9.
22. Kojima J et al. Ipidacrine (NIK-247): a review of multiple mechanisms as an antimentia agent. CNS Drug Reviews 2006; 4 (3): 247–59.
23. Kuo MF et al. Focusing effect of acetylcholine on neuroplasticity in the human motor cortex. J Neurosci 2007; 27 (52): 14442–7.
24. Leddy JJ, Kozlowski K, Donnelly JP et al. Preliminary study of subsymptom threshold exercise training for refractory post-concussion syndrome. Clin J Sport Med 2010; 20 (1): 21–7.
25. Lovell MR, Iverson GL, Collins MW et al. Measurement of symptoms following sports-related concussion: Reliability and normative data for the post-concussion scale. Applied Neuropsychology 2006; 13 (3): 166–74.
26. McCrory P, Johnston K, Meeuwisse W et al. Summary and agreement statement of the 2nd International Conference on Concussion in Sport, Prague 2004. Clin J Sport Med 2005; 15 (2): 48–55.
27. Mittenberg W, Canyock EM, Condit D, Patton C. Treatment of postconcussion syndrome following mild head injury. J Clin Exp Neuropsychol 2001; 23 (6): 829–36.
28. Olf M, Langeland W, Drajer N et al. Gender differences in posttraumatic stress disorder. Psychol Bull 2007; 133: 183–204.
29. Ponsford J, Willmott C, Rothwell A et al. Factors influencing outcome following mild traumatic brain injury in adults. J Int Neuropsychol Soc 2000; 6 (5): 568–79.
30. Reid GA, Chilukuri N, Darvesh S. Butyrylcholinesterase and the cholinergic system. Neuroscience 2013; 234: 53–68.
31. Schurman LD, Lichtman AH. Endocannabinoids: A Promising Impact for Traumatic Brain Injury. Front Pharm 2017; 8: 69.
32. Shitaka Y, Tran HT, Bennett RE et al. Repetitive closed-skull traumatic brain injury in mice causes persistent multifocal axonal injury and microglial reactivity. J Neuropathol Exp Neurol 2011; 70 (7): 551–67.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Самарцев Игорь Николаевич – канд. мед. наук, ассистент каф. нервных болезней ФГБОУ ВО «ВМА им. С.М.Кирова». E-mail: alpinaigor@mail.ru

Живолупов Сергей Анатольевич – д-р мед. наук, проф. каф. нервных болезней ФГБОУ ВО «ВМА им. С.М.Кирова». E-mail: peroslava@yandex.ru

Яковлев Евгений Васильевич – канд. мед. наук, зав. неврологическим отд-нием АО «МЦ "Адмиралтейские верфи"». E-mail: vmeda-ev@mail.ru

Паршин Михаил Сергеевич – врач травматолог-ортопед травматологического отд-ния СПб ГБУЗ ГБ №26. E-mail: mikhaill.pashin@gmail.ru

Соседов Павел Юрьевич – врач травматолог-ортопед Клиники травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО «ВМА им. С.М.Кирова». E-mail: absolutely@mail.ru

Рашидов Нариман Абдурашидович – канд. мед. наук, нач. неврологического отд-ния нервных болезней ФГБОУ ВО «ВМА им. С.М.Кирова». E-mail: info@honestmed.ru

# Острая идиопатическая невралгическая амиотрофия: синдром Персонейджа–Тернера

Ю.В.Бушкова<sup>✉1</sup>, Л.В.Стаховская<sup>1</sup>, Е.А.Ковражкина<sup>1</sup>, М.Х.Шурдумова<sup>2</sup>

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

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

<sup>✉</sup>julijabush777@gmail.com

Синдром Персонейджа–Тернера – редкое неврологическое заболевание неопределенной этиологии, имеющее характерную клиническую картину: выраженный болевой синдром в дебюте заболевания, дальнейший регресс болевой симптоматики, последующее развитие слабости мускулатуры лопаточного пояса. Данная клиническая картина является ключом к диагностике этого заболевания. Преимущество постановки правильного диагноза определяет оптимальную тактику лечения, позволяет избежать назначения дополнительных методов обследования. В статье представлено описание двух клинических случаев острой идиопатической невралгической амиотрофии (синдром Персонейджа–Тернера). Обсуждаются вопросы клинической картины, дифференциальной диагностики и течения данного заболевания.

**Ключевые слова:** синдром Персонейджа–Тернера, невралгическая амиотрофия, крыловидное положение лопатки.

**Для цитирования:** Бушкова Ю.В., Стаховская Л.В., Ковражкина Е.А., Шурдумова М.Х. Острая идиопатическая невралгическая амиотрофия: синдром Персонейджа–Тернера. Consilium Medicum. 2018; 20 (2): 78–83. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.2.78-83

## Case reports

### Idiopathic neuralgic amyotrophy: Parsonage–Turner syndrome

Yu.V.Bushkova<sup>✉1</sup>, L.V.Stakhovskaya<sup>1</sup>, E.A.Kovrazhkina<sup>1</sup>, M.Kh.Shurdumova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>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

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

<sup>✉</sup>julijabush777@gmail.com

#### Abstract

The Parsonage–Turner syndrome, relatively rare disease of uncertain etiology, which has a characteristic clinical picture: severe pain syndrome in the onset of the disease, further regression of pain symptoms, and subsequent development of weakness in the musculature of the scapula. This clinical picture is the key to diagnosing this disease. The advantage of setting the right diagnosis determines the optimal treatment tactics, it allows to avoid the appointment of additional survey methods. The article describes two clinical cases of idiopathic neural amyotrophy (Parsonage–Turner syndrome). Questions of the clinical picture, differential diagnosis and course of the disease are discussed.

**Key words:** Parsonage–Turner syndrome, neural amyotrophy, pterygoid shoulder position.

**For citation:** Bushkova Yu.V., Stakhovskaya L.V., Kovrazhkina E.A., Shurdumova M.Kh. Idiopathic neuralgic amyotrophy: Parsonage–Turner syndrome. Consilium Medicum. 2018; 20 (2): 78–83. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.2.78-83

Синдром Персонейджа–Тернера (СПТ) также называют острым идиопатическим плечевым невритом, острой идиопатической невралгической амиотрофией, паралитическим невритом плечевого сплетения, криптогенной плечевой невропатией и синдромом лопаточного пояса. Первые описания этого синдрома, сделанные Dreschfeld, датируются 1887 г., далее последовали и другие сообщения: J.Feinberg [1], E.Bramwell, J.Struthers [2], R.Wyburn-Mason [3], E.Burnard [4] и J.Spillane [5]. В наиболее типичной своей форме данный синдром был описан в 1948 г. британскими военными врачами Морисом Персонейджем и Джоном Тернером [6], которые собрали и проанализировали 136 случаев. Авторы назвали его синдромом лопаточного пояса, который отражает наиболее типичные симптомы заболевания (выраженный болевой синдром и грубая атрофия мышц) в их хронологической последовательности. В настоящее время СПТ входит в гетерогенную группу невралгий амиотрофий и характеризуется нетравматическим поражением плечевого сплетения и/или его ветвей неуточненной этиологии, острым и подострым началом, выраженным болевым синдромом и преимущественным поражением мышц плечевого пояса, в том числе передней зубчатой мышцы, что обуславливает одно из наиболее своеобразных проявлений заболевания – крыловидное положение лопатки [7].

Заболеваемость в мире приблизительно составляет 1,64 случая на 100 тыс. населения. Чаще данному заболеванию подвержены мужчины, коэффициент варьирует от 2:1 до 11,5:1 [8]. Наиболее часто встречается в возрасте от 20 до 60 лет [5, 7]. Прогноз обычно благоприятный при отсутствии рецидивов. Спонтанное разрешение боли встречается в 80–90% случаев [9, 10]. Однако мышечная сила пострадавших мышц полностью восстанавливается не всегда [9, 11].

Существуют различные формы плечевого плексита – идиопатическая и наследственная. Этиология идиопатической формы точно не определена. Недавняя инфекция верхних и нижних дыхательных путей с дальнейшей активацией аутоиммунных механизмов была связана с развитием заболевания у 25–55% пациентов, а недавняя вакцинация выявлена у 15% [12, 13]. Инфекционные причины также включают оспу, грипп, коксаки-вирусы, парвовирус В19, цитомегаловирус, ВИЧ, брюшной тиф и *Borrelia burgdorferi* [12, 14–17]. В литературе имеются данные об увеличении количества антител к миелину периферических нервов [18]. Эти данные наряду с ассоциацией возникновения заболевания с недавней инфекцией или вакцинацией служат основой для иммунологической теории возникновения заболевания. Наследственная форма представляет собой аутосомно-доминантный плечевой плексит из-

за различных типов мутаций в гене Септин-9, хромосомы 17q25. Септин-9 представляет собой гуанозин 5'-трифосфатсвязывающий белок, высокоэкспрессируемый в глиальных клетках. Он участвует в регуляции и функционировании цитоскелета. Наследственная форма плечевого плексита связана также с рецидивами заболевания [18]. По некоторым данным, большие физические нагрузки на верхний плечевой пояс также могут быть причиной развития данного синдрома [9, 11].

У 95% пациентов начальным симптомом СПТ является острое возникновение сильной боли. Боль может локализоваться в плечевом суставе с иррадиацией в плечо или без нее (39,7%); в области шеи с иррадиацией вниз по руке (35,4%); в области лопатки или задней стенки грудной клетки, иррадиирующая в руку или переднюю стенку грудной клетки (18,8%); по ходу плечевого сплетения (6,1%). Боль носит переменный характер, часто усиливается при движении в плечевом суставе или конечности. Несколько облегчать состояние может сгибание руки в локтевом суставе и приведение плеча к туловищу (сведение к минимуму активных движений плеча и руки). В среднем боль продолжается от 2–3 ч до более чем 8 нед и может закончиться спонтанным восстановлением. По окончании острого периода у пациентов появляются мышечная слабость в заинтересованной верхней конечности, паралич и атрофия иннервируемой мускулатуры в затронутом сегменте [19]. Наиболее часто поражаемыми мышцами являются надостная и подостная, передняя зубчатая, дельтовидная, бицепс и трицепс плеча. По данным ряда авторов [20, 21], в 66% случаев заболевание является односторонним и в 54% случаев связано с правым плечом, при этом не было описано связи между стороной и доминирующей рукой пациента. Крыловидная лопатка может наблюдаться в 20% случаев. Изолированные парестезии или сочетание парестезии и гипестезии являются наиболее распространенными сенсорными жалобами и встречаются в 78% случаев. Нарушение болевой чувствительности захватывает область дельтовидной мышцы, наружной поверхности плеча.

Диагностика заболевания может вызвать определенные затруднения, поскольку клинические проявления СПТ схожи с рядом других патологических состояний, касающихся плечевого сустава, мышц верхнего плечевого пояса. Дифференциальная диагностика проводится с повреждением вращательной манжеты, ее кальцифицирующим тендинитом, адгезивным капсулитом, шейной спондилопатией с радикулопатией и неврологическими аномалиями, такими как острый полиомиелит и боковой амиотрофический склероз. Однако диагноз становится вероятным, когда наблюдаются спонтанный регресс болевой симптоматики и возникновение мышечной слабости заинтересованных мышц.

Лабораторные исследования для диагностики данного заболевания неинформативны. Инструментальные методы исследования – рентгенография, компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) и УЗИ плечевого сплетения – позволяют исключить ортопедическую патологию. МРТ плечевого сплетения недостаточно чувствительна для оценки изменений, связанных с заболеванием, но может выявить утолщение и гиперинтенсивность стволов сплетения в острой фазе. Такая гиперинтенсивность может сохраняться в хронической фазе.

Электронейромиографические (ЭНМГ) исследования являются определяющими в подтверждении диагноза. По мнению авторов [22, 23], наиболее информативными будут данные, полученные спустя 2–3 нед от развития острой симптоматики (болевого синдрома). Они обычно состоят из признаков острой денервации в виде аксональной денерации (снижение длительности и амплитуды потенциалов двигательных единиц – ПДЕ) в сочетании с фибрилляциями и положительными острыми волнами. Наиболее

информативной является игольчатая электромиография (ЭМГ), которая позволяет оценить морфофункциональную организацию двигательных единиц скелетных мышц, состояние мышечных волокон (их спонтанную активность), а при динамическом наблюдении – оценить эффективность лечения, динамику патологического процесса и прогноз заболевания. Также определяется выраженность денервации в мышце, иннервируемой пораженным нервом, степень его восстановления, эффективность реиннервации. Для оценки периферического нейромоторного аппарата применяется стимуляционная ЭНМГ. При СПТ, по данным авторов [9, 23], специфичным является аксонопатия двигательных нервов на стороне поражения (снижение амплитуд М-ответов) и демиелинизация длинных грудных нервов. Длинный грудной нерв относится к коротким ветвям надключичной части плечевого сплетения, иннервирует переднюю зубчатую мышцу, функция которой заключается в оттягивании лопатки от позвоночного столба и фиксации лопатки к поверхности грудной клетки. При повреждении данного нерва возникает выстояние нижнего угла лопатки (увеличение расстояния между медиальным краем лопатки и поверхностью грудной клетки), которое увеличивается при подъеме и вытягивании рук вперед. Данное состояние называется крыловидным положением лопатки, которое является строго специфичным для повреждения передней зубчатой мышцы, иннервируемой длинным грудным нервом.

Лечение СПТ является консервативным. Обезболивание лучше всего достигается с помощью нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Некоторые исследования показали, что применение кортикостероидов на ранней стадии заболевания, к сожалению, не исключает развития мышечных атрофий, вызванных демиелинизирующим процессом, но значительно уменьшает выраженность болевого синдрома, время восстановления мышечной силы поврежденных мышц, но их клиническое значение еще не доказано [20]. В 1960 г. K.Magee и R.Dejong [25] сообщили, что полное восстановление может занять до 8 лет. Физическая реабилитация пораженной конечности начинается после регресса болевой симптоматики и направлена на уменьшение степени атрофии, увеличение мышечной силы, улучшение биомеханики плечевого сустава.

Приводим наши наблюдения.

### Клинический случай 1

**Больная Л.Д.**, 34 года (левша). В декабре 2017 г. была проведена плановая вакцинация против вируса гепатита В; в начале января 2018 г. пациентка перенесла острую респираторную вирусную инфекцию с подъемом температуры тела до фебрильных значений (38,5–39,5°C). Самостоятельно принимала антибактериальную терапию (цефтриаксон). Через неделю от начала заболевания остро возникли боли в области левого плеча тянущего, выкручивающего характера, ограничение активных и пассивных движений вследствие выраженного болевого синдрома до 9–10 баллов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), присоединилась слабость в плече. Обратилась к неврологу по месту жительства. Был выставлен предварительный диагноз: плечевая плексопатия слева; идиопатическая амиотрофия Персонейджа–Тернера (?). Назначено и проведено лечение НПВП (лорноксикам), препаратом для терапии нейропатической боли (габапентин 900 мг/сут). На фоне проведенного лечения (в течение 13 дней) боли уменьшились до 4–5 баллов по ВАШ. Однако сохранялось ограничение объема активных и пассивных движений в левой верхней конечности вследствие болевого синдрома, в связи с чем была направлена на консультацию в НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта.

При осмотре через 14 дней после развития острой симптоматики сохраняются жалобы на боли в области левого

**Рис. 1.** Больная Л.Д., 34 года, внешний вид: а – атрофия мышц плечевого пояса, крыловидная лопатка слева; б, в – ограничение движений в левом плечевом суставе.



плечевого сустава при активных и пассивных движениях, быстрая утомляемость в руке при незначительной физической нагрузке (тяжело держать левой рукой телефон, писать ручкой).

В неврологическом статусе общемозговых, менингеальных когнитивных нарушений нет. Черепные нервы интактны. Отмечается снижение силы мышц в левой конечности: сгибание в плечевом суставе – 4 балла, сгибание в локтевом суставе – 4 балла, наружная ротация в плече – 4 балла, отведение плеча – 4 балла, сгибание/разгибание кисти – 5 баллов; в правой конечности дефицит мышечной силы отсутствует. При элевации рук определяется выстояние нижнего угла и медиального края левой лопатки (рис. 1, а). Мышечный тонус D=S, значимо не изменен. Сухожильные рефлексy D>S. Фасцикуляций нет. Болевая гипестезия надключичной области слева, проекции надостной, подостной мышц, бицепса плеча. Болезненность при пальпации верхней порции трапециевидной мышцы, надостной, подостной мышцы, а также в проекции надключичной части плечевого сплетения. Положительные симптомы натяжения нервных стволов плечевого сплетения, положительный тест Хоккинса–Кеннеди. Выраженность болевого синдрома до 4–5 баллов по ВАШ. Координация не нарушена.

*Данные гониометрии.* Объем активных движений (рис. 1, б). Сгибание: правое плечо 180°/левое 95°; отведение: правое плечо 180°/левое 90°; наружная ротация правого плеча 75°/слева 45°. Объем пассивных движений: сгибание – правое плечо 190°/левое 120°; отведение: правое

плечо 185°/левое 100°; наружная ротация справа 80°/слева 50°. При активном подъеме левой руки у пациентки отмечается шраг-симптом, выражающийся в элевации надплечья, что указывает на слабость вращательной манжеты плечевого сустава (рис. 1, в). Объем пассивных движений слева ограничен болевым синдромом.

Антропометрия: окружность левого плеча 21 см/правого 23 см; левого предплечья 18 см/правого 19,5 см; левого бедра 44 см/правого 44 см; левой голени 36 см/правой 36 см. Атрофия левой верхней конечности.

Рентгенография области плечевого сустава патологии не выявила. В общем анализе крови – без патологии.

ЭМГ (рис. 2). По данным стимуляционной ЭНМГ выявлены нарушения проведения по корешкам длинных нервов рук (в виде множественных выпадений F-ответов слева и справа), негрубая миелинопатия левых подкрыльцового, мышечно-кожного, длинного грудного и надлопаточного нервов (в виде увеличения латентностей и негрубой деформации M-ответов). По данным игольчатой ЭМГ в тестируемых мышцах левого плеча на момент исследования признаков острой текущей денервации нет, параметры ПДЕ изменены по «демиелинизирующему» типу. Заключение: ЭНМГ-картина может соответствовать левосторонней брахиоплексопатии, негрубой, с миелинопатией нервов верхнего пучка левого плечевого сплетения.

Клинический диагноз: идиопатическая невралгическая амиотрофия Персонейджа–Тернера. Продолжен прием габапентина 900 мг/сут, к лечению добавлен метипред 1 мг утром. Повторный осмотр через 5 дней (19-й день от раз-

**Рис. 2.** ЭНМГ пациентки Л.Д., 34 года: а – множественные выпадения F-ответов левого локтевого нерва; б – деформация M-ответа левого подкрыльцового нерва; в – изменение ПДЕ (увеличение амплитуды, псевдополифазность) левой двуглавой мышцы плеча.

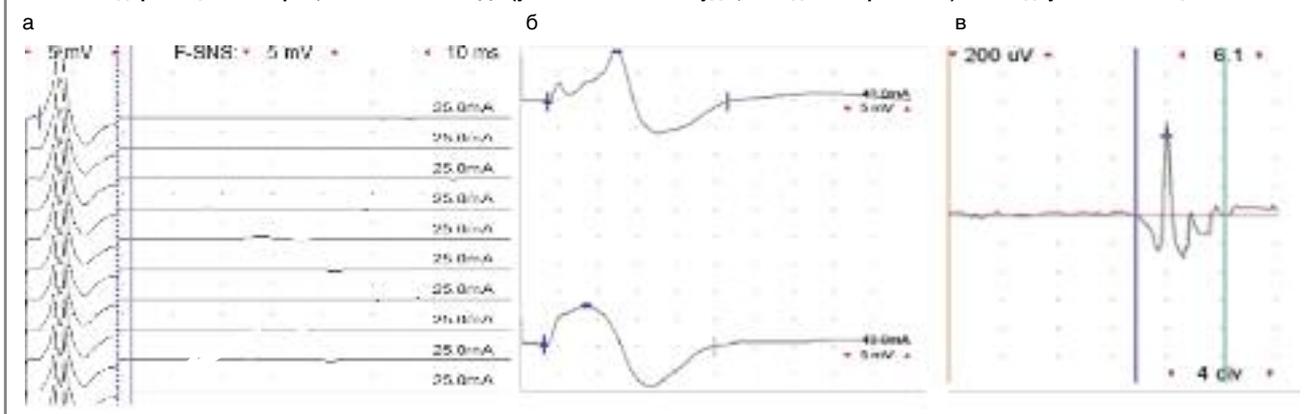


Рис. 3. Больная Л.Т., 47 лет, внешний вид: а – атрофия мышц плечевого пояса, крыловидная лопатка слева; б – ограничение активных движений в левом плечевом суставе.



вития острой симптоматики): на фоне приема Метипреда отмечается уменьшение болевого синдрома до 2–3 баллов по ВАШ. Изменений в двигательном статусе нет. Решение вопроса о применении методов физической реабилитации после регресса болевого синдрома. Физические упражнения для укрепления мышц вращательной манжеты плечевого сустава, улучшения биомеханики плеча.

## Клинический случай 2

**Больная Л.Т., 47 лет (правша).** В октябре 2017 г. пациентка перенесла бронхит в подострой форме. Болела длительно – около 45 дней. Температура тела не превышала субфебрильных значений. Наблюдался малопродуктивный кашель. По рекомендации терапевта был проведен курс антибактериальной терапии (амоксиклав). Пациентка курит более 20 лет. В декабре 2017 г. остро возникла боль в области плечевого сустава и плеча слева, иррадирующая в руку, за 3–5 дней наблюдалось прогрессирующее нарастание болевого синдрома, не купируемого приемом НПВП. Боль характеризовалась как колющая, давящая, ломящая, выкручивающего характера. Пациентка обратилась к неврологу в поликлинику. Был выставлен предварительный диагноз: дорсопатия С6. Компрессия корешка С6 слева. Выраженный болевой синдром. Мышечно-тонический синдром. В течение 5 дней проводилось консервативное лечение, включавшее НПВП, миорелаксанты, местно – пластыри с лидокаином, Вольтареном, новокаиновые блокады – без эффекта. Проведена КТ плечевого сустава, шейного отдела позвоночника – деструктивных и травматических изменений не выявлено. Поступила в клинику для проведения стационарного лечения.

В неврологическом статусе общемозговых, менингеальных когнитивных нарушений нет. Со стороны черепных нервов патологии не выявлено. Левая конечность занимает вынужденное положение – на косыночной повязке, приведена к телу, согнута в локтевом суставе. Выраженность болевого синдрома в области плечевого сустава, лопатки и наружной поверхности плеча слева 9–10 баллов по ВАШ. Отмечается снижение силы мышц в левом плече и предплечье до 4 баллов, более детально оценить мышечную силу не представилось возможным из-за болевого синдрома. В правой верхней конечности сила мышц составляет 5 баллов во всех отделах. Мышечный тонус D>S. Сухожильные рефлексы живые D=S. Фасцикуляций нет. Чувствительных нарушений нет. Положительные симптомы натяжения нервных стволов плечевого сплетения. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно с двух сторон. В позе Ромберга устойчива.

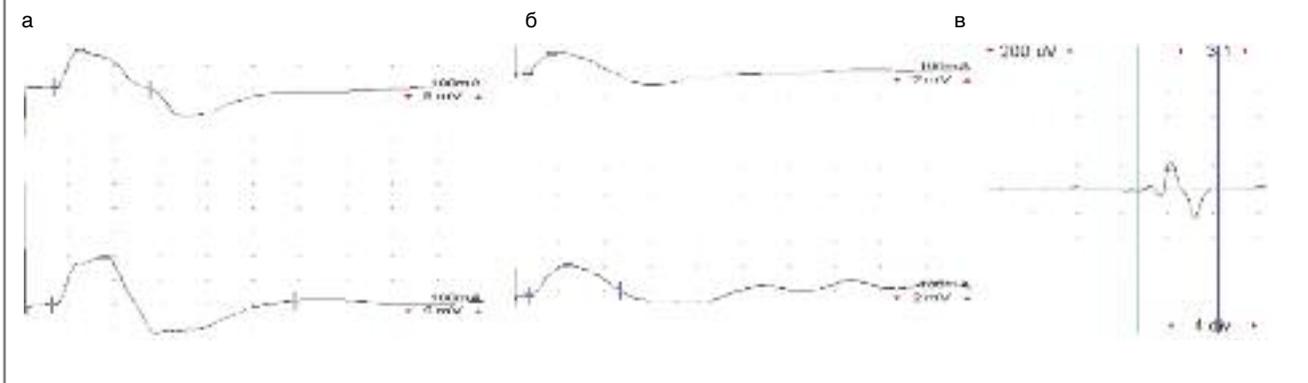
МРТ шейного отдела позвоночника – протрузия межпозвоночного диска С6–7 с латерализацией вправо. КТ грудной клетки – без патологии. Рентгенография левого плечевого сустава – без патологии. Общий анализ крови – без патологии.

ЭМГ (8 дней от развития болевого синдрома): по данным нейрографии выявлены негрубые изменения – снижение амплитуды М-ответов левых срединного и локтевого нервов из точки Эрба, относительное (по сравнению с клинически интактной правой стороной) понижение амплитуды М-ответов левых подкрыльцового и мышечно-кожного нервов. По данным игольчатой ЭМГ в тестированных мышцах левого плеча выявлены начальные денервационные изменения (снижение длительности и амплитуды ПДЕ), в левом бицепсе – спонтанная активность в виде фибрилляций. В целом ЭНМГ-картина может соответствовать левосторонней брахиоплексопатии.

Клинический диагноз: идиопатическая невралгическая амиотрофия Персонейджа–Тернера. Проведено лечение: глюкокортикоиды (дексазон), анальгетики (диклофенак), антиконвульсанты – габапентин 1200 мг/сут, на фоне чего болевой синдром уменьшился, пациентка выписана на амбулаторное лечение.

При осмотре через 24 дня после развития острой симптоматики сохраняются жалобы на боли в области левого плечевого сустава при отведении более 90°. Выраженность болевого синдрома до 2–3 баллов по ВАШ. Быстрая утомляемость левой руки при бытовой деятельности. Болезненность при пальпации верхней порции трапециевидной мышцы, надостной, подостной мышц, переднего пучка дельтовидной мышцы, надключичной области. Слабоположительный тест Хоккинса–Кеннеди, слабоположительные симптомы натяжения нервных стволов плечевого сплетения. Болевая гипестезия в области проекции переднего пучка дельтовидной мышцы. Отмечается нарастание

Рис. 4. ЭНМГ пациентки Л.Т., 47 лет: а – относительное понижение амплитуды М-ответа левого подкрыльцового нерва; б – относительное понижение амплитуды М-ответа левого длинного грудного нерва; в – изменение ПДЕ (понижение длительности и амплитуды) левой дельтовидной мышцы.



снижения силы мышц в левой конечности: сгибание в плече – 4,5–5 баллов, отведение плеча – 3,5–4 балла, наружная ротация плеча – 4 балла, сгибание/разгибание кисти – 5 баллов. При элевации рук определяется выстояние медиального края левой лопатки (рис. 3, а). Мышечный тонус D=S. Сухожильные рефлексы D=S.

Данные гониометрии. Объем активных движений (рис. 3, б). Сгибание: правое плечо 180°/левое плечо 180°; отведение: правое плечо 180°/левое плечо 110°; наружная ротация плеча справа 60°/слева 45°. Объем пассивных движений: правое плечо 190°/левое плечо 180°; отведение: правое плечо 185°/левое 120°; наружная ротация справа 80°/слева 50°. Объем пассивных движений слева ограничен болевым синдромом.

Антропометрия (пациентка правша): окружность левого плеча 29 см/правого 30 см; левого предплечья 24 см/правого 25 см; левого бедра 53 см/правого 54 см; левой голени 38 см/правой 38 см. Атрофия левой верхней конечности (см. рис. 3).

ЭМГ в динамике (24 дня от развития болевого синдрома); рис. 4. По данным стимуляционной ЭНМГ выявлено относительное (по сравнению с клинически интактной противоположной стороной) понижение амплитуд М-ответов подмышечного и длинного грудного нервов, понижение амплитуды М-ответа тестированного левого локтевого нерва из точки Эрба – ЭНМГ-признаки негрубой аксонопатии левых подмышечного и длинного грудного нервов, негрубой миелінопатии левого локтевого нерва на уровне надплечья. По данным игольчатой ЭМГ в тестированных мышцах левого плеча – признаки неактивной денервации (снижение амплитуды и длительности отдельных ПДЕ, более выражено в бицепсе, спонтанной активности нет). Заключение: в целом ЭНМГ-картина соответствует левосторонней брахиоплексопатии. Отмечается положительная динамика по сравнению с предыдущей ЭНМГ в виде нарастания амплитуд М-ответов коротких нервов плеча, особенно левого надлопаточного, левого локтевого нерва из точки Эрба, регресс спонтанной активности в мышцах левого плеча и укрупнение ПДЕ.

## Обсуждение

Этиология невралгической амиотрофии СПТ точно не определена. В некоторых клинических отчетах, до появления симптомов, был описан период лихорадки или инфекции верхних дыхательных путей либо даже иммунологическая реакция после вакцинации. В описанных нами клинических случаях у обеих пациенток развитию данного синдрома предшествовала респираторная вирусная инфекция. У одной из пациенток за месяц до развития заболевания была проведена плановая вакцинация против вируса гепатита В, что подтверждает иммунную гипотезу заболевания.

Характерная клиническая картина с развитием внезапной, без предшествующей травматической провокации плеча/плечевого сустава, острой болевой симптоматики в области плечевого сустава, лопатки, проекции плечевого сплетения, надплечья, иррадиирующей по наружной поверхности руки. Болевой синдром соответствует характеру симпаталгической боли, так как отсутствуют специфические признаки повреждения соответствующих шейных сегментов. Боль характеризуется как стреляющая, выкручивающая, давящая, распирающая, без четкой локализации в области плечевого сустава, надплечья, подключичной области и достигает выраженности 9–10 баллов по ВАШ, сохраняется в течение нескольких часов, до 3 или 4 нед с дальнейшим регрессом. У наших пациенток болевой синдром возник остро в одном случае, в другом прогрессирующе нарастал до 3–5 сут, боль продолжалась в среднем 14–24 дня, отмечались последствия нарушения функции моторных нервных волокон, такие как слабость и ат-

рофия мышц, которые были заметны и составляли основную жалобу пациентов после гипералгезической фазы. По мере стихания болевого синдрома у пациентов наблюдается развитие слабости мускулатуры плечевого пояса и проксимального отдела руки (атрофия передней зубчатой мышцы, надостной и подостной, дельтовидной и трапециевидной мышц). В типичных случаях из-за паралича передней зубчатой мышцы лопатка на пораженной стороне приобретает крыловидное положение (крыловидная лопатка является обязательным и основным признаком поражения передней зубчатой мышцы, иннервируемой длинным грудным нервом), что является ключом к диагностике этого заболевания [25]. Нарушения чувствительности минимальны или отсутствуют, что объясняется тем фактом, что пораженная часть плечевого сплетения содержит в основном двигательные волокна, за исключением подмышечного нерва, зона иннервации которого соответствует наружной поверхности верхней части плеча. В описанных нами случаях болевая гипестезия ограничилась небольшими областями: переднего пучка дельтовидной мышцы, надостной, подостной мышцы и бицепса плеча. Полученные нами данные соответствуют данным исследований, включающих серии случаев с большим числом пациентов [11, 26, 21].

ЭНМГ-диагностика в остром периоде малоинформативна, могут наблюдаться начальные денервационные изменения (снижение длительности и амплитуды ПДЕ) снижение амплитуды М-ответов заинтересованных нервов. Наиболее информативны данные, полученные спустя 3–4 нед от развития острой симптоматики (болевого синдрома), которые отражают признаки аксонопатии, миелінопатии заинтересованных нервов, невритического денервационного процесса различных мышц/мышечных групп. По данным авторов [9, 23], аксонопатия двигательных нервов на стороне поражения (снижение амплитуд М-ответов) и демиелинизация длинных грудных нервов являются специфичными для СПТ. Полученные данные позволяют определить с диагнозом заболевания, провести дифференциальную диагностику с описанными выше неврологическими синдромами.

Таким образом, острая идиопатическая невралгическая амиотрофия – СПТ – заболевание, которое трудно диагностировать в острой фазе. Пациенты с возникновением острой боли в плече начинают самостоятельное лечение, направленное на купирование болевого синдрома, используя НПВП. При нарастании болевого синдрома, часто до 9–10 баллов по ВАШ, присоединении дополнительной неврологической симптоматики в виде уменьшения мышечной силы пораженного плеча/руки, а также социальной и бытовой активности вследствие выраженного болевого синдрома пациенты обращаются в поликлинику, где доктор, знаящий данную нозологию, клинические особенности течения заболевания, должен назначить адекватное обезболивание с использованием препаратов ряда пероральных глюкокортикоидов, НПВП, антиконвульсантов; провести ЭНМГ-исследование с целью дифференциальной диагностики. Назначение препаратов глюкокортикоидного ряда, к сожалению, не уменьшает развития мышечных атрофий, вызванных демиелинизирующим процессом, но значительно уменьшает выраженность болевого синдрома, тем самым улучшая качество жизни каждого конкретного пациента [20]. Поэтому правильная клиническая оценка и ранняя диагностика с использованием электрофизиологических методов исследования помогут врачу поставить верный диагноз, адекватно управлять течением заболевания и обеспечивать уверенность пациента в благоприятном прогнозе. Преимущество постановки правильного диагноза определяет оптимальную тактику лечения, позволяет избежать назначения больному дополнительных методов обследования.

**Литература/References**

1. Feinberg J. Fall von Erb-Klumpke scher: lahmung nach influenza. *Centralbl* 1897; 16: 588–637.
2. Bramwell E, Struthers JW. Paralysis of the serratus magnus and lower part of the trapezius muscles. *Rev Neurol Psychiatr* 1903; 1: 717–30.
3. Wyburn-Mason R. Brachial neuritis occurring in epidemic form. *Lancet* 1941; 1: 662–3.
4. Burnard ED, Fox TG. Multiple neuritis of shoulder girdle: report of nine cases occurring in second New Zealand expeditionary force. *NZ Med J* 1942: 41.
5. Spillane JD. Localised neuritis of the shoulder girdle: a report of 46 patients in the MEF. *Lancet* 1943; 2: 594–5.
6. Parsonage MJ, Turner JW. Neuralgic amyotrophy; the shoulder-girdle syndrome. *Lancet* 1948; 1 (6513): 973–8. [PubMed]
7. Ashworth NL. Brachial neuritis. *E Medicine*. <http://www.emedicine.com/pmr/topic58.htm>; 2007 (Last accessed 29/06/2007)
8. Miller JD, Pruitt S, McDonald TJ. Acute brachial plexus neuritis: an uncommon cause of shoulder pain. *Am Family Physician* 2000; 62 (9): 2067–72.
9. Tsairis P, Dyck PJ, Mulder DW. Natural history of brachial plexus neuropathy. Report on 99 patients. *Arch Neurol* 1972; 27 (2): 109–17. [PubMed]
10. Tonalì P, Uncini A, Di Pasqua PG. So-called neuralgic amyotrophy: clinical features and long term follow-up. *Ital J Neurol Sci* 1983; 4 (4): 431–7. [PubMed]
11. Van Alfen N, van Engelen BGM. The clinical spectrum of neuralgic amyotrophy in 246 cases. *Brain* 2006; 129 (Pt 2): 438–50. [PubMed]
12. Pellas F, Olivares JP, Zandotti C, Delarque A. Neuralgic amyotrophy after parvovirus B19 infection. *Lancet* 1993; 342 (8869): 503–4. [PubMed]
13. Suarez GA, Giannini C, Bosch EP et al. Immune brachial plexus neuropathy: suggestive evidence for an inflammatory-immune pathogenesis. *Neurology* 1996; 46 (2): 559–61. [PubMed]
14. Bardos V, Somodska V. Epidemiologic study of a brachial plexus neuritis outbreak in north-east Czechoslovakia. *World Neurol* 1961; 2: 973–9. [PubMed]
15. Seror P, Harbach S. Parsonage–Turner syndrome after cytomegalovirus infection. *Presse Med* 1990; 19 (11): 527–8. [PubMed]
16. Botella MS, Garcia M, Cuadrado JM, Martin R. Parsonage–Turner syndrome in positive HIV patients. *Rev Neurol* 1997; 25 (137): 143. [Letter] [PubMed]
17. Jiguet M, Troussier B, Phelip X. Parsonage and Turner syndrome. Apropos of a case, with demonstration of *Borrelia burgdorferi* infection. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1991; 58 (5): 409–11. [PubMed]
18. Kuhlénbäumer G, Hannibal MC, Nelis E et al. Mutations in SEPT9 cause hereditary neuralgic amyotrophy. *Nat Genet* 2005; 37 (10): 1044–6. [PubMed]
19. Auge WK, Velazquez PA. Parsonage–Turner syndrome in the Native American Indian. *J Shoulder Elbow Surg* 2000; 9 (2): 99–103. [PubMed]
20. Torres MO, Mesfin FB. Brachial Plexitis (Parsonage Turner Syndrome, Brachial Neuropathy, Brachial Radiculitis) 2017.
21. Misamore GW, Lehman DE. Parsonage–Turner syndrome (acute brachial neuritis). *J Bone Joint Surg Am* 1996; 78 (9): 1405–8. [PubMed]
22. Weikers NJ, Mattson RH. Acute paralytic brachial neuritis. A clinical and electrodiagnostic study. *Neurology* 1969; 19 (12): 1153–8. [PubMed]
23. Rubin DI. Neuralgic amyotrophy: clinical features and diagnostic evaluation. *Neurologist* 2001; 7 (6): 350–6. [PubMed]
24. Dumitru D. *Electrodiagnostic Medicine*. Philadelphia, Pa: Hanley and Belfus, 1995.
25. Magee KR, Dejong RN. Paralytic brachial neuritis. Discussion of clinical features with review of 23 cases. *JAMA* 1960; 174: 1258–62. [PubMed]
26. McCarty EC, Tsairis P, Warren RF. Brachial neuritis. *Clin Orthop Relat Res* 1999; (368): 37–43. [PubMed]
27. Favero KJ, Hawkins RH, Jones MW. Neuralgic amyotrophy. *J Bone Jt Surg Br* 1987; 69 (2): 195–8. [PubMed]

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Бушкова Юлия Владимировна** – канд. пед. наук, ст. науч. сотр., врач лечебной физкультуры НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: julijabush777@gmail.com

**Стаховская Людмила Витальевна** – д-р мед. наук, проф. каф. фундаментальной и клин. неврологии и нейрохирургии, дир. НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: lstakh@mail.ru

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

**Шурдумова Марина Хасановна** – канд. мед. наук, доц. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: Dr\_shurdumova@mail.ru

# Малоизвестный синдром задней обратимой энцефалопатии, требующий неотложной помощи

В.В.Гудкова<sup>✉</sup>, Е.И.Кимельфельд, Л.В.Стаховская

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

<sup>✉</sup>gudkova.valentina@gmail.com

В статье представлен обзор литературы по синдрому задней обратимой энцефалопатии – Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES). Отражены факторы риска, способствующие развитию синдрома, клинические проявления, радиологические признаки, механизмы формирования, лечение, прогноз течения и исхода данного вида энцефалопатии. Отмечено, что клинико-радиологические расстройства при PRES обусловлены вазогенным отеком головного мозга, спровоцированным различными патологическими состояниями, лекарственными средствами и некоторыми лечебными процедурами. Подчеркнуто, что своевременная диагностика синдрома и адекватная помощь приводят к купированию возникших клинико-радиологических расстройств и что первой неотложной помощью являются анализ и устранение причин, вызвавших данный синдром. Симптоматическая терапия PRES включает антигипертензивную и антиэпилептическую терапию.

**Ключевые слова:** синдром задней обратимой энцефалопатии, факторы риска, симптоматическая терапия.

**Для цитирования:** Гудкова В.В., Кимельфельд Е.И., Стаховская Л.В. Малоизвестный синдром задней обратимой энцефалопатии, требующий неотложной помощи. Consilium Medicum. 2018; 20 (2): 84–89. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.2.84-89

## Review

### Under-reported posterior reversible encephalopathy syndrome that requires emergency management

V.V.Gudkova<sup>✉</sup>, E.I.Kimelfeld, L.V.Stakhovskaya

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

<sup>✉</sup>gudkova.valentina@gmail.com

#### Abstract

The article presents a literature review on posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES). Risk factors that promote the syndrome development, clinical manifestations, radiological signs, formation mechanisms, treatment, disease course and outcome prognosis of this encephalopathy are discussed. It is noted that clinical and radiological changes in PRES are determined by vasogenic cerebral oedema provoked by various pathological conditions, medications and treatment procedures. It is outlined that early diagnosis and adequate treatment result in clinical and radiological changes reduction. Also the emergency management includes analysis and elimination of causes that resulted in syndrome development. PRES symptoms management includes antihypertensive and antiepileptic therapy use.

**Key words:** posterior reversible encephalopathy syndrome, risk factors, symptoms management.

**For citation:** Gudkova V.V., Kimelfeld E.I., Stakhovskaya L.V. Under-reported posterior reversible encephalopathy syndrome that requires emergency management. Consilium Medicum. 2018; 20 (2): 84–89. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.2.84-89

Синдром задней обратимой энцефалопатии – Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES) описан в конце XX в. J.Hinchey и соавт. [1]. В названии этого синдрома содержится радиологический признак – изменение интенсивности сигнала, отражающего вазогенный отек головного мозга (ОГМ), локализованного преимущественно в задних теменно-затылочных отделах мозга. В большинстве случаев процесс благополучно разрешается, на что указывает присутствующее в определении синдрома слово «обратимый», но PRES может заканчиваться неблагоприятно. Обратимость процесса во многом зависит от правильного и своевременного устранения причин, вызвавших PRES, осуществления контроля над показателями гомеостаза, функциональной и биоэлектрической активностью головного мозга. Среди пациентов с PRES более чем у 1/3 развиваются эпилептические пароксизмы, 1/2 из которых склонны трансформироваться в эпилептический статус, что может потребовать проведения искусственной вентиляции легких в течение 3–7 дней [10, 15]. Несмотря на то что в настоящее время имеется много описаний как единичных наблюдений PRES [2–7], так и групп пациентов [1, 8–12], а также обзоров литературы с подробным клинико-радиологическим анализом [13, 14], многие врачи не знают о существовании этого синдрома.

#### Факторы риска развития PRES

Знание факторов риска определяет правильный ориентир в терапии, так как устранение или уменьшение выраженности причинных факторов PRES составляет основу лечения больных с этим синдромом. Неуклонно расширяющийся список возможных причин развития PRES [1, 3–7, 9, 10, 12–14, 16–21] можно объединить в 2 большие группы.

##### 1. Патологические процессы:

- острая гипертензивная энцефалопатия;
- эклампсия и преэклампсия;
- заболевания почек (гломерулонефрит, люпус-нефрит, острая почечная недостаточность), острая травма почек;
- аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, перекрестный синдром – системная красная волчанка/системный склероз, узелковый полиартериит, гранулематоз Вегенера, полиангиит, артериит Такаясу, болезнь Крона, синдром Бехчета и др.);
- гепаторенальный синдром;
- выраженные нарушения водно-электролитного баланса;
- гиповолемический шок;
- сепсис;

Неврологические проявления PRES		
Клинические синдромы	Частота, %	Характеристика
Цефалгический	26–53	Интенсивная, распирающая головная боль, сопровождающаяся тошнотой и рвотой, зависящая от положения головы
Расстройства сознания	67–90	1. Снижение уровня бодрствования (от гиперсомнии до комы) 2. Нарушения психического статуса (галлюцинации, неадекватное поведение, психомоторное возбуждение) 3. Часто сочетание п. 1 и 2
Эпилептический	30–92	1. Генерализованные припадки с клинико-тоническими судорогами 2. Вторично генерализованные приступы 3. Фокальные пароксизмы 4. Эпилептический статус (нередко неконвульсивный)
Зрительные нарушения	26–67	Гомонимная гемианопсия, скотомы, корковая слепота, снижение зрения, изменение цветоощущения, галлюцинации
Другая очаговая симптоматика	3–17	Двигательные нарушениями (парезы, дискоординация), чувствительные расстройства

- синдром системного воспалительного ответа;
  - полиорганная недостаточность;
  - порфирия;
  - феохромоцитомы;
  - несахарный диабет;
  - гемолитико-уремический синдром;
  - тромботическая тромбоцитопеническая пурпура;
  - применение стимулирующих веществ (кокаина, амфетамина, кофеина, спайсов, LSD).
2. Побочные эффекты лечебных мероприятий и лекарственных средств:
- массивная гемотранфузия;
  - гемодиализ и перитонеальный диализ;
  - внутривенное введение больших доз стероидов;
  - внутривенное введение иммуноглобулинов;
  - передозировка парацетамола;
  - проведение три-Н (triple-H)-терапии (гиперволемиа, гемодилюция, гипертензия);
  - последствия химиотерапии, трансплантации органов, костного мозга, стволовых клеток;
  - лекарственные средства, применяемые для лечения пациентов с различными онкологическими процессами: циклоспорин, винкристин, такролимус, сиролимус, интерфероны, индинавир, цисплатин, оксалиплатин, citarabin, гемцитабин, сунитиниб, азатиоприн, бевацизумаб, сорafenиб, бортезомиб, карфилзомиб;
  - другие лекарственные средства: эритропоэтин, мидодрин, флуорокортизон, антиретровирусные препараты, бронходилататоры, антидепрессанты (трициклические и ингибиторы моноаминоксидазы).

### Клинические проявления PRES

Клиническая картина PRES развивается остро или подостро в сроки от нескольких часов до нескольких дней [1, 13, 14, 22]. В большинстве наблюдений PRES проявляется общемозговыми расстройствами (головной болью, изменением сознания), эпилептическими пароксизмами, зрительными нарушениями, развивающимися на фоне повышения артериального давления (АД). PRES может развиваться в любом возрасте (от раннего детского до старческого) [13, 14].

В таблице приведены данные литературы о неврологических проявлениях PRES и их частоте [1, 5, 10, 13–15, 18, 23–26].

Как отмечает J.Fugate (2015 г.) [22], легкая форма PRES может проявляться только одним клиническим симптомом – головной болью или эпилептическими приступами.

Внезапное развитие интенсивной головной боли требует проведения дифференциальной диагностики с другими состояниями, такими как субарахноидальное кровоизлияние, тромбоз мозговых вен и синусов, расслоение артерий шеи и головы, кровоизлияние в гипофиз, инфаркт мозжечка, менингоэнцефалит, сфеноидит, синдром обратимой цереб-

ральной вазоконстрикции (синдрома Колла–Флеминга), вазоконстриктивная ангиопатия (при напряжении, коитальная), вазоспазм, обусловленный действием симпатомиметиков [27, 28].

В большинстве наблюдений PRES дебютирует с расстройства сознания, проявляющегося сонливостью, которая нередко чередуется с ажитацией, психомоторным возбуждением. При тяжелом течении PRES возможно угнетение уровня бодрствования до комы [1, 13, 15, 23, 29].

Как видно из таблицы, нарушения сознания и эпилептический синдром являются доминирующими по частоте клинических проявлений при PRES. Эпилептические приступы чаще возникают в первые сутки PRES. Несмотря на то что эпилептические припадки и эпилептиформная активность на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) отмечаются у большинства пациентов в остром периоде PRES, эпилепсия после перенесенного синдрома формируется редко [1, 15, 25, 30, 31].

Описываются как одиночные генерализованные судорожные приступы [2, 30], так и серии припадков [1, 7]. Фокальные приступы при очаговом поражении затылочных долей могут проявляться зрительными галлюцинациями, застывшим взглядом, морганием (абсансы с миоклоническим компонентом), поворотом головы и глаз в сторону [25, 32]. Преходящее нарушение зрения нередко является аурой эпилептических приступов у пациентов с PRES [33].

Изменения на ЭЭГ появляются уже на ранней стадии PRES в виде замедления и дезорганизации биоэлектрической активности мозга, появления эпилептиформных комплексов (острая–медленная волна), регистрации периодических латерализованных эпилептиформных разрядов (periodic lateralized epileptiform discharges, PLEDs) [9, 12, 24, 25, 30]. Как правило, эти изменения не коррелируют с радиологическими изменениями ни по степени тяжести, ни по локализации [34, 35]. Локальные ЭЭГ-изменения наблюдаются у пациентов с фокальными судорогами и соответствуют MPT-картине [1, 12].

Приступы, развившиеся на фоне PRES, имеют, как правило, благоприятный прогноз, но требуют своевременного распознавания и лечения PRES [36]. В 3–13% наблюдений у пациентов с PRES развивается эпилептический статус [10, 14, 33, 34, 36].

Эпилептические пароксизмы при PRES (как отдельные приступы, так и статус) могут быть бессудорожными и поэтому нередко пропускаются врачами при отсутствии у них соответствующей настороженности и ЭЭГ-контроля. О наличии неконвульсивного эпилептического статуса следует подумать, если у пациента длительно сохраняется измененное сознание, которое может ошибочно приниматься за постриприступную сонливость или спутанность [32].

Зрительные нарушения относятся к основным очаговым симптомам PRES. Выявлению указанных расстройств следует уделять особое внимание, так как это позволяет кли-

нически определять доминирующее при PRES поражение затылочных долей головного мозга. Важно учитывать, что зрительные нарушения могут быть завуалированы общемозговыми расстройствами. Кроме того, неадекватные конфабуляторные высказывания пациентов при развитии синдрома Антона–Бабинского, своеобразной зрительной анозогнозии на фоне корковой слепоты, могут быть приняты окружающими за психопатологические расстройства.

### Радиологическая диагностика PRES

Для подтверждения PRES необходимо проведение нейровизуализации. Предпочтительным методом является МРТ. По мере улучшения и доступности визуализации головного мозга PRES становится более узнаваемым, и частота его выявляемости возрастает [13, 18, 22].

Типичный для PRES вазогенный ОГМ в виде гиперинтенсивного сигнала выявляется на T2-взвешенных изображениях и в режиме FLAIR при МРТ-исследовании [11, 13, 18]. Если метод МРТ недоступен, выявление вазогенного ОГМ возможно с помощью компьютерной томографии (КТ) головного мозга. В зонах поражения при данном методе будут визуализироваться участки пониженной плотности. При исследовании в первые сутки метод КТ может оказаться неинформативным, однако в последующие дни процент выявляемости ОГМ нарастает. Целесообразно проводить повторные КТ-исследования начиная со 2-го дня развития симптоматики [9, 13].

Ранее считалось, что вазогенный ОГМ, локализованный во внеклеточном пространстве, визуализируется преимущественно в субкортикальном белом веществе затылочных и теменных долей головного мозга [1]. В настоящее время описываются различные топографические зоны ОГМ при PRES, однако термин задней энцефалопатии сохраняется.

Типичная локализация вазогенного ОГМ – в подкорковых теменно-затылочных областях с двух сторон, наблюдается приблизительно у 70% пациентов с PRES [23]. К «атипичным локализациям» вазогенного ОГМ относят лобные доли, нижние отделы височных долей, зоны смежного кровообращения головного мозга, ствол мозга, мозжечок, а также распространение ОГМ на базальные ганглии и кору [10, 11, 13, 18, 23, 29].

Кроме различного распределения ОГМ исследователи, занимающиеся PRES, указывают на односторонние участки поражения, наличие микрокровоизлияний [2, 37, 38], а также на зоны снижения диффузии, свидетельствующие о присутствии цитотоксического отека [39, 40].

J.Fugate, подводя в 2015 г. итоги изучения PRES с момента его первого описания J.Hinchey и соавт. в 1996 г., отметил, что наличие кровоизлияния, снижения диффузии, контрастного усиления и вазоконстрикции является признаком, совместимым с радиологической диагностикой PRES [22]. Это обобщение подчеркивает трудности в разграничении различных патологических состояний только по результатам нейровизуализации.

Вопросы дифференциальной клинико-радиологической диагностики PRES отражены как в зарубежной [8, 41], так и отечественной литературе [2, 6, 42]. Э.И.Богданов и соавт. пишут, что симметричные изменения в затылочных долях при PRES могут ошибочно расцениваться как билатеральный инфаркт в бассейне задних мозговых артерий [42]. Мы также встречались с подобными наблюдениями. Весьма важно, что локализация гиперинтенсивных сигналов при МРТ-исследовании или гиподенсивных при КТ-сканировании в результате развития PRES, как правило, не совпадает с зонами артериального кровоснабжения мозга. Так, при PRES, в отличие от ишемического инсульта, в патологический процесс практически никогда не вовлекаются медиальные поверхности затылочных долей с расположен-

ными здесь шпорными бороздами [8]. Кроме того, у пациентов с инфарктом затылочных долей часто обнаруживается сочетанное ишемическое поражение таламуса и среднего мозга [41].

### Предполагаемый патогенез PRES

Учитывая, что PRES в подавляющем большинстве случаев (до 60–80%) сопровождается повышением АД, в основе формирования этого синдрома рассматривают нарушение ауторегуляции мозгового кровотока (МК) [1, 2, 9, 11, 13]. Механизм ауторегуляции МК, обеспечивающий стабильность перфузии мозга независимо от колебаний системного АД, был разработан N.Lassen в 1960–70-х годах. Срыв ауторегуляции МК у ее верхней границы изучен И.В.Ганнушкиной в 1980-х годах. Предполагается, что стремительный, неконтролируемый рост АД приводит к срыву компенсаторных вазоконстрикторных механизмов ауторегуляции МК. Нарушение ауторегуляции вызывает дилатацию мелких церебральных сосудов, повреждение эндотелия с нарушением гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), гиперперфузию мозга и развитие вазогенного ОГМ [10, 14, 32, 43].

PRES может развиваться в результате артериальной гипертензии и при сохраненной вазоконструктивной реакции. Внезапное повышение АД вызывает компенсаторный вазоспазм, что сопровождается снижением перфузии, преимущественно в зонах смежного кровоснабжения, с вторичным развитием ишемического повреждения, цитотоксического и вазогенного ОГМ [6, 32].

Срыв ауторегуляции МК при PRES наступает преимущественно в задних отделах системы церебральной циркуляции. Эту закономерность объясняют гидродинамическими особенностями мелких анастомозирующих артерий в зонах смежного кровоснабжения в затылочных отделах [43], физиологическим дефицитом симпатической иннервации сосудов в вертебробазиллярной системе по сравнению с каротидной [8], что приводит к большей чувствительности задней циркуляторной системы мозга и резким подъемам АД [2, 6, 43].

Особенностями кровоснабжения, иннервации и отдельных биохимических параметров в задних отделах головного мозга и черепа могут быть объяснены и некоторые клинические проявления PRES. Высокая плотность C2-сенсорных окончаний в сосудах заднего циркуляторного русла и твердой мозговой оболочки задней черепной ямки, несущих стимул в задние рога C2-сегмента спинного мозга и имеющих связи с системой тройничного нерва [44], определяют значительную распространенность цефалгического синдрома при PRES. Высокое соотношение глутамата/глутамин в затылочной области обеспечивает высокую возбудимость этой зоны мозга при наличии предрасполагающих к эпилептическим разрядам факторов, какими являются высокое АД и ОГМ [6, 43].

Как в условиях повышения АД, так и без гипертензии ключевым фактором патофизиологических изменений при PRES является эндотелиальная дисфункция [22]. Эндотелий сосудов чувствителен к циркуляции в крови эндогенных и экзогенных токсинов, вызывающих его дисфункцию [32]. Этот процесс сопровождается нарушением выработки регуляторных веществ, высвобождением провоспалительных цитокинов, вазоактивных агентов эндотелиоцитами, разрушением целостности плотных межэндотелиальных контактов, повышением проницаемости ГЭБ, образованием отеков [6, 23, 32, 45]. По такому механизму формируется PRES у пациентов с аутоиммунными процессами, сепсисом [11, 20, 45].

Нестабильность мембран и повышение проницаемости ГЭБ в результате электролитных нарушений (изменение концентрации кальция, магния, калия) также могут приводить к образованию PRES [6].

Последнее время появляется все больше сообщений о развитии PRES у пациентов с различными онкологическими процессами, получающих специфическую терапию, а также у больных, принимающих иммуносупрессанты после пересадки органов, костного мозга или стволовых клеток [12, 14, 19]. Увеличение числа отчетов о случаях, связанных с применением новых таргетных агентов, свидетельствует о том, что заболеваемость PRES будет все больше возрастать [19]. Точные механизмы формирования PRES в этих ситуациях неизвестны. Ряд лекарственных средств, применяемых отмеченными группами пациентов, вызывает повышение АД [10, 19, 46], другие оказывают цитотоксическое действие на сосудистый эндотелий, уменьшают выработку вазоактивных веществ, блокируют синтез фактора роста эндотелия сосудов (Vascular endothelial growth factor, VEGF), приводят к нарушению ГЭБ и развитию отека [5, 14, 47].

### Лечение PRES

Клинических исследований по эффективной оценке лечения PRES не проводилось, но основу терапии составляют коррективка причин и устранение провоцирующих факторов, вызывающих PRES [13].

С этой целью пациентам с PRES проводятся:

- срочное родоразрешение через кесарево сечение в случае наличия эклампсии;
- отмена или снижение дозы токсических лекарственных препаратов;
- прерывание курса лечения иммуносупрессивными препаратами, вызвавшими развитие синдрома;
- элиминация токсических веществ из крови;
- коррекция обменных процессов, гипоксии, системной гемодинамики.

Такой подход позволяет уменьшить выраженность ОГМ, ускорить выздоровление, снизить риск осложнений, предотвратить инвалидность и смерть.

В случаях развития артериальной гипертензии и эпилептических пароксизмов проводится симптоматическая терапия [13, 14].

### Антигипертензивная терапия

Учитывая, что повышение АД отмечается у 67–80% пациентов с PRES [1, 9, 13], антигипертензивная терапия при данном синдроме сочетается в себе как симптоматический, так и патогенетический подходы в терапии. Для экстренного снижения АД у пациентов с поражением головного мозга в последнее время предпочтение отдается адренергическим препаратам, таким как лабеталол, урапидил, которые не вызывают повышения внутричерепного давления. В течение первых 1–2 ч рекомендуется снизить АД на 20–25%. В последующие 6 ч целесообразно довести АД до 160–150/100–110 мм рт. ст. [48–50].

Лабеталол – препарат  $\beta$ - и  $\alpha$ -адреноблолирующего действия используется для лечения гипертензивных кризов различного происхождения. Препарат вводится либо болюсно 20 мг, затем по 20–80 мг каждые 10 мин, либо в виде инфузии 0,5–2 мг/мин, максимальная доза 300 мг/сут. Гипотензивное действие начинается через 5–10 мин и продолжается 2–6 ч. Недопустима резкая отмена препарата. Следует избегать его назначения при сердечной недостаточности, астме, брадикардии, выраженном нарушении сердечной проводимости [48–50].

Урапидил – блокатор периферических  $\alpha_1$ -адренорецепторов и агонист центральных серотониновых 5-HT<sub>1A</sub>-рецепторов. Препарат вводится внутривенно медленно в дозировке 10–50 мг, через 5 мин можно повторить введение. При отсутствии эффекта после второго болюсного введения возможен перевод на инфузию: максимальная скорость – 2 мг/мин, поддерживающая доза – 9 мг/ч. Обычно снижение АД начинается через 2–5 мин и сохра-

няется 4–6 ч. Препарат противопоказан при аортальном стенозе [48–51].

### Антиэпилептическая терапия

Антиэпилептическая терапия при PRES проводится по протоколу лечения эпилептического статуса [25, 53]:

- начинают лечение с внутривенного введения диазепама 0,15–0,2 мг/кг, максимально – 10 мг (при необходимости дозу можно повторить); при отсутствии эффекта – однократное внутривенное введение фенобарбитала 15 мг/кг;
- при сохранении приступов переходят на введение внутривенно фенитоина 18–20 мг/кг, или вальпроевой кислоты 40 мг/кг, или леветирацетама 60 мг/кг;
- при отсутствии эффекта от II этапа лечения переходят на общую анестезию с применением пропофола или тиопентала натрия в титрованных дозах до клинической и ЭЭГ-ремиссии.

Основное лечение при эклампсии – родоразрешение и пролонгированное введение 25% раствора сульфата магния, оказывающего плейотропное действие [52]. Сульфат магния является препаратом 1-й линии антиэпилептической терапии для профилактики и лечения судорог при эклампсии и преэклампсии (А1). Стартовую дозу – 4 г сухого вещества (16 мл 25% раствора) вводят шприцом медленно в течение 10–15 мин, затем поддерживающую дозу (через инфузomat) – 1 г/ч (4 мл/ч 25% раствора) на протяжении 24 ч после последнего приступа или после родов (А1) [52].

Пациенты, перенесшие PRES, в дальнейшем, как правило, не нуждаются в проведении длительной антиконвульсантной терапии, и долгосрочные противоэпилептические препараты им не назначают [30].

### Прочая терапия

Несмотря на то что ОГМ является морфологическим субстратом, определяющим клинические проявления PRES, в большинстве случаев пациенты не нуждаются в проведении противоотечной терапии. По личному впечатлению отдельных исследователей, применение дексаметазона и осмотических диуретиков при PRES были малоэффективны. Своевременная и адекватная антигипертензивная терапия способна купировать клинические проявления PRES в течение 1–2 дней, такой же эффект наблюдается при применении сульфата магния у женщин с эклампсией [13].

X. Cai и соавт. [5] впервые применили нимодипин в качестве средства профилактики вторичного развития PRES на фоне возобновления лечения множественной миеломы цитостатическим препаратом. Нимодипин давали перорально по 30 мг каждые 4 ч во время лечения бортезомибом.

### Прогноз течения и исхода PRES

В большинстве случаев признаки PRES, как клинические, так и радиологические, разрешаются спонтанно [1, 22]. В среднем острая клиническая симптоматика исчезает через 5,3 дня [10], морфологические изменения (по результатам МРТ) сохраняются дольше [1, 22]. Приблизительно в 25% случаев наблюдаются резидуальные изменения в виде перенесенных небольших инфарктов мозга, невитальных внутричерепных кровоизлияний, глиозной трансформации белого вещества мозга [2, 6, 54]. При тяжелых формах PRES в 10–15% могут развиваться витальные внутримозговые кровоизлияния, массивный отек задней черепной ямки с летальным исходом [10, 15, 22, 37, 38].

Таким образом, PRES – это малоизвестный вид энцефалопатии, требующий мультидисциплинарной оценки и неотложного лечения в условиях блока интенсивной терапии. В большинстве наблюдений проявляется этот син-

дром пентадой признаков: головной болью, изменениями сознания и зрения, эпилептическими пароксизмами, повышением АД. Основным диагностическим критерием является наличие вазогенного ОГМ, обнаруженного при радиологической нейровизуализации. Первая помощь заключается в выявлении фонового патологического процесса и его адекватном лечении. Большое значение имеет анализ побочных эффектов получаемых пациентом лекарственных препаратов с целью их отмены или снижения дозы. Особое внимание следует уделять препаратам с иммуносупрессивным и цитотоксическим действием. Симптоматическое лечение включает антигипертензивную и противоэпилептическую терапию.

#### Литература/References

- Hinchey J, Chaves C, Appignani B et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 1996; 334 (8): 494–500. DOI: 10.1056/NEJM199602223340803
- Скворцова В.И., Губский Л.В., Мельникова Е.А. Синдром задней обратимой энцефалопатии. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2010; 5: 104–9. / Skvortsova V.I., Gubskii L.V., Mel'nikova E.A. Sindrom zadnei obratimoi entsefalopatii. *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2010; 5: 104–9. [in Russian]
- Богданов Э.И., Хасанов И.А., Мамедов Х.И. Синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии у больных с преэклампсией и эклампсией. *Неврологич. журн.* 2011; 5: 35–40. / Bogdanov E.I., Khasanov I.A., Mamedov Kh.I. Sindrom zadnei obratimoi leikoentsefalopatii u bol'nykh s preeklampsiei i eklampsiei. *Neurologich. zhurn.* 2011; 5: 35–40. [in Russian]
- Саввина И.А., Трофимова Т.Н., Кучерявенко А.Н. и др. Синдром задней обратимой энцефалопатии (случай из практики). *Рос. нейрохирургический журн. им. проф. А.Л.Поленова*. 2012; IV (2): 52–5. / Savvina I.A., Trofimova T.N., Kucheriavenko A.N. i dr. Sindrom zadnei obratimoi entsefalopatii (sluchai iz praktiki). *Ros. neurokhirurgicheskii zhurn. im. prof. A.L.Polenova*. 2012; IV (2): 52–5. [in Russian]
- Cai X, Raibagkar P, Shleicher SM. Management of Posterior Reversible Syndrom Induced by Carbizomib in Patint With Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* 2016. DOI: 10.1200/JCO.2013.49.6166
- Добрынина Л.А., Калашникова Л.А., Бакулин И.С. и др. Синдром задней обратимой энцефалопатии при гипокальциемии: описание наблюдения и анализ патогенетической значимости электролитных нарушений. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2016; 116 (7): 70–7. / Dobrynina L.A., Kalashnikova L.A., Bakulin I.S. i dr. Sindrom zadnei obratimoi entsefalopatii pri gipokal'tsiemii: opisaniye nabliudeniia i analiz patogeneticheskoi znachimosti elektrolitnykh narushenii. *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2016; 116 (7): 70–7. [in Russian]
- Sodalagunta MB, Kumbhat M, Nataraju AS. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES). *Oxford Medical Case Reports* 2017; 2017. Issue 4. <https://doi.org/10.1093/omcr/omx011>
- Chou SO, Lai PH, Yeh LR et al. Posterior reversible leukoencephalopathy syndrome: magnetic resonance imaging and diffusionweighted imaging in 12 cases. *Kaohsiung J Med Sci* 2004; 20 (8): 381–8.
- Bartynski WS, Boardman JF. Distinct imaging patterns and lesion distribution in posterior reversible encephalopathy syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 28 (7): 1320–7. DOI: 10.3174/ajnr.A0549
- Lee VH, Wijdicks EF, Manno EM, Rabinstein AA. Clinical spectrum of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *Arch Neurol* 2008; 65 (2): 205–10. DOI: 10.1001/archneurol.2007.46
- Fugate JE, Claassen DO, Cloft HJ et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome: associated clinical and radiologic findings. *Mayo Clin Proc* 2010; 85 (5): 427–32. DOI: 10.4065/mcp.2009.0590
- Делягин В.М., Сердюк О.А., Балашов Д.Н. и др. Задняя обратимая лейкоэнцефалопатия у детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями (собственные данные и анализ литературы). *Современная онкология*. 2017; 19 (1): 69–74. / Delyagin V.M., Serdyuk O.A., Balashov D.N. et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in children with hematological and oncology diseases. *Journal of Modern Oncology*. 2017; 19 (1): 69–74. [in Russian]
- Legriel S, Pico F, Azoulay E. Understanding Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome J.-L. Vincent (ed.). *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine*, 2011; p. 631–53. Springer Science + Business Media LLC 2011. DOI: 10.1007/978-3-642-18081-1
- Fischer M, Schmutzhard E. Posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Neurol* 2017; 264: 1608–16.
- Burnett M, Hess C, Roberts J et al. Presentation of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in patients on calcineurin inhibitors. *Clin Neurol Neurosurg* 2010; 112: 886–9.
- Пизова Н.В. Синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии при системной красной волчанке. *Неврологич. журн.* 2014; 19 (6): 44–9. / Pizova N.V. Sindrom obratimoi zadnei leikoentsefalopatii pri sistemnoi krasnoi volchanke. *Neurologich. zhurn.* 2014; 19 (6): 44–9. [in Russian]
- Jayaweera et al. Cyclophosphamide-induced posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES): a case report. *J Med Case Reports* 2014; 8: 442. DOI: 10.1186/1752-1947-8-442
- Stevens CJ, Heran MK. The many faces of posterior reversible encephalopathy syndrome. *Br J Radiol* 2012; 85: 1566–75. Crossref, Medline.
- Vaughn C, Zhang L, Schiff D. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in cancer. *Curr Oncol Rep* 2008; 10: 86–91. Crossref, Medline.
- Bartynski W, Boardman J, Zeigler Z et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in infection, sepsis, and shock. *AJNR* 2006; 27: 2179–90.
- Bartynski WS, Tan HP, Boardman JF et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome after solid organ transplantation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29 (5): 924–30. DOI: 10.3174/ajnr.A0960
- Fugate JE. Posterior reversible encephalopathy syndrome: clinical and radiological manifestations, pathophysiology, and outstanding questions. *Lancet Neurol* 2015; 14 (9): 914–25. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00111-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00111-8)
- Bartynski WS. Posterior reversible encephalopathy syndrome, Part 1: fundamental imaging and clinical. *Am J Neuroradiol* 2008; 29 (6): 1036–42. DOI: 10.3174/ajnr.A0928
- Griani D, Rovelli A, Pavan F, Prunotto G. The diagnosis of posterior reversible encephalopathy syndrome. *Lancet Neurol* 2015; 14 (11): 1073–4. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00254-9
- Бобылова М.Ю., Захарова А.Ю., Хомякова С.П. Электроэнцефалографические изменения и прогноз развития эпилепсии при синдроме обратимой задней лейкоэнцефалопатии (СОЗЛ): обзор литературы. *Рос. журн. детской неврологии*. 2017; 12 (2): 43–51. DOI: 10.17650/2073-8803-2017-12-2-08-20 / Bobylova M.Yu., Zakharova A.Yu., Khomyakova S.P. Elektroentsefalograficheskie izmeneniia i prognoz razvitiia epilepsii pri sindrome obratimoi zadnei leikoentsefalopatii (SOZL): obzor literatury. *Ros. zhurn. detskoi neurologii*. 2017; 12 (2): 43–51. DOI: 10.17650/2073-8803-2017-12-2-08-20 [in Russian]
- Karuppannasammy D, Vikrant K, Raghuram A, Kumaar T. Cortical visual loss in posterior reversible encephalopathy syndrome in late postpartum eclampsia: case series. *Indian J Ophthalmol* 2014; 62: 635–8. DOI: 10.4103 / 0301-4738.133525
- Moussouttas M, Mayer SA. Thunderclap headache with normal CT and lumbar puncture. Further investigations are unnecessary: against. *Stroke* 2008; 39 (4): 1394–5.
- Сергеев А.В., Осипова В.В., Табеева Г.П., Снопкова Е.В. Синдром обратимой церебральной вазоконстрикции. *Неврологич. журн.* 2012; 3: 4–11. / Sergeev A.V., Osipova V.V., Tabeeva G.P., Snopkova E.V. Sindrom obratimoi tserebral'noi vazokonstriksii. *Neurologich. zhurn.* 2012; 3: 4–11. [in Russian]
- McKinney AM, Short J, Truwit CL et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome: incidence of atypical regions of involvement and imaging findings. *Am J Roentgenol* 2007; 189: 904–12. DOI: 10.2214/ajr.07.2024
- Kastrup O, Gerwig M, Frings M, Diener HC. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES): electroencephalographic findings and seizure patterns. *J Neurol* 2012; 259 (7): 1383–9. DOI: 10.1007/s00415-011-6362-9
- Skiba V, Etienne M, Miller JA. Development of chronic epilepsy after recurrent episodes of posterior reversible encephalopathy syndrome associated with periodic lateralized epileptiform discharges. *Seizure* 2011; 20 (1): 93–5. DOI: 10.1016/j.seizure.2010.10.005
- Bartynski WS. Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 2: controversies surrounding pathophysiology of vasogenic edema. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29 (6): 1043–9. DOI: 10.3174/ajnr.A0929
- Muro VL, Yip S, Huh L, Connolly MB. Status epilepticus amauroticus and posterior reversible encephalopathy syndrome in children. *J Clin Neurophysiol* 2013; 30 (4): 344–7. DOI: 10.1097/WNP.0b013e31829de004.
- Child N, Britton J. Early electroencephalogram (EEG) findings in Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES). *Neurology* 2016; 86 (Suppl. 16): P6.346.
- Datar S, Singh T, Rabinstein AA et al. Longterm risk of seizures and epilepsy in patients with posterior reversible encephalopathy syndrome. *Epilepsia* 2015; 56 (4): 564–8. DOI: 10.1111/epi.12933
- Kozak OS, Wijdicks EF, Manno EM et al. Status epilepticus as initial manifestation of posterior reversible encephalopathy syndrome. *Neurology* 2007; 69 (9): 894–7. DOI: 10.1212/01.wnl.0000269780.45472.16
- Aranas RM, Prabhakaran S, Lee VH. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome associated with Hemorrhage. *Neurocrit Care* 2009; 3: 306–12.
- Hefzy HM, Bartynski WS, Boardman JF, Laconis D. Hemorrhage in posterior reversible encephalopathy syndrome: imaging and clinical features. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009; 30: 1371–9. Crossref. Medline.

39. Koch S, Rabinstein A, Falcone S et al. Diffusion-weighted imaging shows cytotoxic and vasogenic edema in eclampsia. *Am J Neuroradiol* 2001; 22: 1068–70.
40. Doelken M, Lanz S, Rennert J et al. Differentiation of cytotoxic and vasogenic edema in a patient with reversible posterior leukoencephalopathy syndrome using diffusion-weighted MRI. *Diagn Interv Radiol* 2007; 13 (3): 125–8.
41. Dineen R. Imaging of acute neurological conditions in pregnancy and the puerperium. *Clin Radiol* 2005; 60: 1156–70.
42. Богданов Э.И., Хасанов И.А., Мамедов Х.И., Хасанова Д.М. Дифференциальная диагностика синдрома задней обратимой лейкоэнцефалопатии и инфарктов в бассейне задних мозговых артерий. *Актуальные проблемы медицины*. 2012; 1: 8 (64): 10–2. / Bogdanov E.I., Khasanov I.A., Mamedov Kh.I., Khasanova D.M. Differential'naiia diagnostika sindroma zadnei obratimoi leikoentsefalopatii i infarktov v basseine zadnikh mozgovykh arterii. *Aktual'nye problemy meditsiny*. 2012; 1: 8 (64): 10–2. [in Russian]
43. Ганнушкина И.В. Аспекты дисрегуляции в патогенезе нарушений мозгового кровообращения. *Дисрегуляторная патология. Руководство для врачей и биологов*. Под ред. Г.Н.Крыжановского. М.: Медицина, 2002; с. 260–93. / Gannushkina I.V. Aspekty dizregulatsii v patogeneze narushenii mozgovogo krovoobrashcheniia. *Dizregulatsionnaya patologiiia. Rukovodstvo dlia vrachei i biologov*. Pod red. G.N.Kryzhanovskogo. M.: Meditsina, 2002; s. 260–93. [in Russian]
44. Сергеев А.В. «Маски» мигрени: вопросы дифференциальной диагностики острой головной боли. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2018; 118 (1): 96–102. / Sergeev A.V. "Maski" migreni: voprosy differentsial'noi diagnostiki ostroi glavnoi boli. *Zhurn. nevrologii i psikhiiatrii im. S.S.Korsakova*. 2018; 118 (1): 96–102. [in Russian]
45. Marra A, Vargas M, Striano P et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome: the endothelial hypotheses. *Med Hypotheses* 2014; 82 (5): 619–22. DOI: 10.1016/j.mehy.2014.02.022
46. Glusker P, Recht L, Lane B. Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome and Bevacizumab. *N Engl J Med* 2006; 354: 980–2.
47. Garg RK. Posterior leukoencephalopathy syndrome. *Postgrad Med J* 2001; 77: 24–8.
48. Weber M, Schiffrin E, White W et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community a statement by the american society of hypertension and the international society of hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2014; 16 (1): 14–26. DOI: 10.1111/jch.12237
49. Taylor D. Hypertensive Crisis. A Review of Pathophysiology and Treatment. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2015; 27 (4): 439–47. DOI: 10.1016/j.cnc.2015.08.003
50. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии, 2016. / Arterial'naia gipertoniiia u vzroslykh. *Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskogo meditsinskogo obshchestva po arteri-al'noi gipertonii*, 2016. [in Russian]
51. Современная антигипертензивная терапия: место урапидила в лечении пациентов с гипертензивным кризом. *Medicine Review*. 2017; 3 (46): 55–62. / Sovremennaia anti-gipertenzivnaia terapiia: mesto urapidila v lechenii patsientov s gipertenzivnym krizom. *Medicine Review*. 2017; 3 (46): 55–62. [in Russian]
52. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации (протокол лечения). М., 2016. / Gipertenzivnye rasstroistva vo vremia beremennosti, v rodakh i poslerodovom periode. Preeklampsiiia. Eklampsiiia. *Klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniia)*. M., 2016. [in Russian]
53. Evidence – Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr* 2016; 16: 48–61. Issue. 1. DOI: org/10.5698/1535-7597-16.1.48
54. Liman TG, Bohner G, Endres M, Siebert E. Discharge status and in-hospital mortality in posterior reversible encephalopathy syndrome. *Acta Neurol Scand* 2014; 130 (1): 34–9. DOI: 10.1111/ane.12213

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Гудкова Валентина Владимировна** – канд. мед. наук, доц. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: gudkova.valentina@gmail.com  
**Кимельфельд Екатерина Игоревна** – канд. мед. наук, ассистент каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова».  
**Стаховская Людмила Витальевна** – д-р мед. наук, проф. каф. фундаментальной и клин. неврологии и нейрохирургии, дир. НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

# Эффективность и безопасность лечения пациента с поясничной болью

П.Р.Камчатнов<sup>✉1</sup>, А.В.Чугунов<sup>1</sup>, Х.Я.Умарова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова». 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1;

<sup>2</sup>ООО «Научно-медицинский центр профессора Умаровой Х.Я.». 364001, Россия, Грозный, ул. Авторханова, д. 40/60

✉ pavkam7@gmail.com

Поясничная боль (ПБ) – одна из наиболее частых причин обращения за амбулаторной помощью и временной утраты трудоспособности. Широкая распространенность ПБ в популяции, частое возникновение болевого синдрома у пациента с коморбидными заболеваниями, необходимость активного применения противобольных препаратов ассоциированы с высоким риском нежелательных побочных эффектов проводимой терапии. Важной задачей ведения пациента с ПБ помимо уменьшения интенсивности боли и раннего возвращения к привычному образу жизни является обеспечение безопасности лечебного процесса. Рассматривается возможность применения комбинированного препарата витаминов группы В Нейромультивит для лечения пациентов с ПБ.

**Ключевые слова:** поясничная боль, нестероидные противовоспалительные препараты, цианокобаламин, тиамин, пиридоксин, нейромультивит, лечение.

**Для цитирования:** Камчатнов П.Р., Чугунов А.В., Умарова Х.Я. Эффективность и безопасность лечения пациента с поясничной болью. Consilium Medicum. 2018; 20 (2): 90–95. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.2.90-95

## Review

### Efficacy and safety of patients with low back pain treatment

P.R.Kamchatnov<sup>✉1</sup>, A.V.Chugunov<sup>1</sup>, Kh.Ya.Umarova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>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;

<sup>2</sup>The Scientific Medical Center of Professor Umarova Kh.Ya. 364001, Russian Federation, Grozny, ul. Avtorkhanova, d. 40/60

✉ pavkam7@gmail.com

#### Abstract

Low back pain (LBP) is one of the most common reasons for visits to outpatient clinics and temporary disability. Wide LBP occurrence in population, frequent pain syndrome development in patients with comorbid diseases, and necessity of analgetics use are associated with high risk of adverse side effects development. Besides pain management and early return to habitual lifestyle, safety of LBP treatment is an important task. The article considers applicability of combined vitamin B complex drug Neuromultivit in patients with LBP treatment.

**Key words:** low back pain, non-steroidal anti-inflammatory drugs, cyanocobalamin, thiamine, pyridoxin, Neuromultivit, treatment.

**For citation:** Kamchatnov P.R., Chugunov A.V., Umarova Kh.Ya. Efficacy and safety of patients with low back pain treatment. Consilium Medicum. 2018; 20 (2): 90–95. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.2.90-95

Синдром поясничной боли (ПБ) является одной из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью. Так, в США именно ПБ в 1,3% случаев является основным поводом для обращения за медицинской помощью [1]. Установлено, что ПБ – одна из основных причин увеличения количества лет, прожитых с нетрудоспособностью вследствие заболевания (disability-adjusted life year – DALY), а также временной утраты трудоспособности [2].

Создание и совершенствование принципов оказания медицинской помощи пациентам с ПБ, внедрение в клиническую практику алгоритмов диагностики, дифференциально-диагностических и лечебных мероприятий не сопровождаются уменьшением числа пациентов с ПБ. Число таких больных не только не уменьшается, но, наоборот, имеет тенденцию к нарастанию. Данное положение подтверждается результатами исследования, в ходе которого было показано, что значение показателя DALY среди пациентов с ПБ в 1990 г. составило 58,2 млн лет, а в 2010 г. возросло уже до 83,0 млн лет [3]. В России также наблюдаются увеличение числа пациентов с первично развившейся ПБ, а также рецидивами заболевания, увеличение частоты случаев перехода ПБ в хроническую форму [4].

Возникновение ПБ связано со значительными материальными затратами на лечебные и реабилитационные мероприятия, расходами, обусловленными временной утра-

той трудоспособности, ограничением возможности пациентов к выполнению трудовой деятельности в полном объеме, необходимостью перехода на менее квалифицированную трудовую занятость. Установлено, что суммарные расходы, связанные с ПБ в США, составили 100 млрд дол., причем 2/3 этой суммы были обусловлены временной нетрудоспособностью и невозможностью выполнять привычную работу в полном объеме [5]. Также следует принимать во внимание затраты, обусловленные осложнениями проводимой терапии, в значительном числе случаев связанными с неправильным применением лекарственных препаратов, неверным пониманием врачебных рекомендаций, приводящими к нарушению терапевтического режима [6].

Необходимо также отметить негативную тенденцию в виде отхода от существующих клинических рекомендаций по ведению пациентов с ПБ, приводящей, с одной стороны, к снижению эффективности лечения и увеличению его продолжительности, а с другой – росту затрат на его проведение. Продемонстрировано значительное увеличение частоты проведения недостаточно обоснованных инструментальных обследований, в первую очередь радиологических (компьютерная и магнитно-резонансная томография), которые, повышая суммарную стоимость лечебного процесса, не оказывают влияния на выбор терапевтической тактики и, соответственно, на его эффективность [7].

Несмотря на то что подавляющее число пациентов с ПБ могут получать лечение в амбулаторных условиях, растет число больных, госпитализированных без веских на то оснований. Так, в Великобритании за период с 1999 по 2013 г. число пациентов, госпитализированных по поводу ПБ, увеличилось с 127,09 до 216,16 на 100 тыс. населения, при этом число больных, госпитализированных для проведения оперативного лечения, – с 24,5 до 48,8 на 100 тыс. населения [8]. Связанный с этим рост затрат на лечение ассоциирован с неуклонным снижением его эффективности, увеличением числа пациентов с рецидивами ПБ и формированием хронического болевого синдрома.

### Лекарственная терапия пациента с ПБ

Основным направлением медикаментозной терапии пациента с ПБ является устранение болевого синдрома. Целью назначения противоболевых и противовоспалительных препаратов пациентам с ПБ является не только купирование болевого синдрома, но и обеспечение возможности расширения двигательной активности, возвращения к привычному образу жизни, что в конечном итоге позволяет добиться повышения качества жизни больного. На протяжении длительного времени в качестве препарата выбора при лечении пациента с ПБ рассматривался ацетаминофен [9]. Однако результаты представленных в последние годы метаанализов и систематизированных обзоров, посвященных сравнительной оценке эффективности и переносимости препаратов, используемых при лечении пациентов со скелетно-мышечными болевыми синдромами, в частности с ПБ, констатировали невысокую эффективность ацетаминофена при относительно высоком риске побочных эффектов (наиболее важный среди них – гепатотоксичность) [10]. Оказалось, что противоболевая эффективность ацетаминофена при ПБ существенным образом не отличается от таковой у плацебо [11]. Его назначение, позволяющее добиться умеренного противоболевого эффекта, существенным образом не влияет на качество жизни больных, степень повседневной активности, выраженность нарушений ночного сна и ряд других показателей, изменение которых, как правило, связано с ПБ.

Наиболее широко для купирования острой ПБ применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), эффективность большинства из них, как правило, сопоставима. На сегодняшний день отсутствуют убедительные данные о существовании значимых различий темпов устранения болевого синдрома и влияния на отдаленные исходы лечения у конкретных представителей НПВП [12]. Вероятно, это обусловлено неоднородностью исходного состояния включенных в многочисленные исследования пациентов, различиями дизайна исследований, характером сопутствующей немедикаментозной терапии, уровнем физической активности на момент лечения. Назначение НПВП за счет противоболевого и противовоспалительного эффектов обеспечивает значительное снижение интенсивности острого и подострого болевого синдрома и оказывает менее выраженное, хотя и достоверное, уменьшение хронической ПБ [13].

Выбор препарата для купирования ПБ представляет собой достаточно сложную клиническую задачу, поскольку необходимо подобрать лекарственное средство, сочетающее достаточную эффективность и минимально возможный риск развития побочных эффектов. Этот выбор в значительной степени осуществляется эмпирически, что влечет за собой нередкую необходимость смены препарата, не оказавшего ожидаемого эффекта, на более действенный и безопасный. О возможности изменения лечебной тактики пациент должен быть информирован заранее, чтобы оно не привело к развитию негативных эмоциональных реакций, способных снизить приверженность больного проводимой терапии.

Одним из ключевых факторов, определяющих выбор НПВП, являются вероятность развития побочных эффектов, а также их возможный характер. В этой связи трудно переоценить важность анализа имеющихся у пациента сопутствующих заболеваний и коморбидных состояний, а также потенциальный риск, связанный с проведением лечения [14]. В целом вероятность осложнений терапии определяется рядом факторов, в частности особенностями клинических эффектов препарата, наличием и характером коморбидных состояний, возможностью межлекарственных взаимодействий.

Значительное количество нежелательных побочных эффектов, обусловленных приемом НПВП, обусловлено их способностью ингибировать циклооксигеназу (ЦОГ). Неселективные ингибиторы ЦОГ 1 и 2-го типа оказывают мощные противоболевые и противовоспалительные эффекты, при этом их назначение ассоциировано с ulcerогенным эффектом в отношении слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (относительно реже имеет место поражение толстого кишечника) [15]. У большинства пациентов негативное влияние неселективных ингибиторов ЦОГ не носит тяжелого характера, не сопровождается реальной угрозой для жизни и здоровья пациента и проявляется преимущественно субъективными расстройствами (тошнота, изжога и пр.). Тяжелые поражения желудочно-кишечного тракта – ЖКТ (гастрит, бульбит, эзофагит, язва желудка или двенадцатиперстной кишки с желудочно-кишечным кровотечением, требующим оперативного лечения или переливания крови) встречаются намного реже. Их вероятность возрастает при наличии факторов риска, к которым относятся пожилой возраст пациента, перенесенная язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки, прием ацетилсалициловой кислоты, глюкокортикостероидов, табакокурение, потребление избыточного количества алкоголя, а также генетическая предрасположенность к поражению слизистой ЖКТ, обусловленная мутацией кодирующего цитохромоксидазу гена CYP2C9 [16].

Риск поражения ЖКТ намного ниже при назначении селективных ингибиторов ЦОГ-2. С другой стороны, на протяжении длительного периода времени считалось, что эти препараты вследствие угнетения выработки простагландина I<sub>2</sub> и отсутствия влияния на синтез тромбосана приводят к повышению риска тромботических осложнений, вызывают повышение системного артериального давления, оказывают нефротоксический эффект, причем повышение кардиоваскулярного риска рассматривалось как присущее всему классу селективных ингибиторов ЦОГ-2 [17]. Данная точка зрения была пересмотрена на основании итогов последующих исследований, продемонстрировавших различную степень риска развития кардиоваскулярных осложнений при назначении селективных ингибиторов ЦОГ-2, в частности коксибов, который не может рассматриваться как присущий всему классу препаратов. Результаты масштабного исследования PRECISION (включен 24 081 пациент, длительность лечения составила в среднем 19 мес – 20,3±16,0 мес) показали, что частота сердечно-сосудистых катастроф (летальный исход, нефатальный инфаркт миокарда и инсульт) на фоне приема селективного ингибитора ЦОГ-2 целекоксиба не превышает частоту аналогичных осложнений вследствие приема препаратов в группе сравнения (получали напроксен или ибупрофен) [18].

Вместе с тем, несмотря на то что риск атеротромботических осложнений при применении большинства НПВП нарастает с увеличением сроков лечения и суточных дозировок препаратов, его повышение достигает значимого уровня уже к концу 1-й недели терапии даже при назначении препаратов в терапевтических дозировках. Это необходимо принимать во внимание при лечении пациентов

с повышенным риском атеротромбоза, у которых назначение НПВП при возможности следует избегать [19]. В частности, назначение НПВП противопоказано пациентам, на протяжении последних 6 мес перенесшим острый коронарный синдром, острый инфаркт миокарда, реваскуляризацию коронарных артерий.

Помимо поражения ЖКТ и сердечно-сосудистой системы применение НПВП может сопровождаться другими осложнениями, в том числе гепатотоксическим эффектом, вплоть до развития острой печеночной недостаточности и внутрипеченочного холестаза. Гепатотоксический эффект НПВП обычно проявляется повышением в периферической крови активности печеночных трансаминаз. Прогностическая значимость гиперферментемии не всегда высока, зачастую она носит преходящий характер и представляет собой доброкачественное состояние, однако у отдельных лиц может свидетельствовать о развитии тяжелого поражения печени. Частота тяжелых осложнений невысока (порядка 1 случая на 10 тыс. человек, систематически принимающих НПВП), однако вероятность их возникновения возрастает в условиях полиморбидности, при наличии промышленных и бытовых интоксикаций [20]. Исключительно широкое потребление НПВП дает основание полагать, что до 10% медикаментозно обусловленных случаев острой гепатопатии связано именно с их применением [21]. Поражение печени при приеме НПВП может быть также обусловлено индивидуальными особенностями обмена веществ у конкретного пациента, возможными лекарственными взаимодействиями (больной может принимать ряд лекарственных препаратов по поводу имеющихся у него других заболеваний), а также использованием других противовоспалительных препаратов, которые он, возможно, принимает без согласования с лечащим врачом.

Применение НПВП также может оказывать повреждающее действие на почки. Нефротоксический эффект в большей степени присущ неселективным ингибиторам ЦОГ 2-го типа и, как правило, развивается на протяжении 1-го месяца терапии [9]. При наличии других факторов риска развития хронической болезни почек даже кратковременный прием НПВП способен привести к развитию почечной недостаточности, требующей проведения гемодиализа [22]. Имеются данные о том, что фактором риска нефротоксического эффекта НПВП является сопутствующая артериальная гипертензия [23]. Вместе с тем важно, что такая зависимость была установлена для пациентов, принимающих НПВП не менее 90 дней подряд и более одной дозы препарата в сутки.

Широкий спектр соматических осложнений применения НПВП требует поиска новых терапевтических подходов, способных обеспечить уменьшение суточных дозировок препаратов, сокращение длительности курсового лечения, использование препаратов, оказывающих положительное влияние на состояние периферических нервов и нервных корешков. В этой связи значительный интерес представляет возможность применения препаратов витаминов группы В в составе комплексного лечения пациентов с различными формами ПБ.

### **Сочетанное применение витаминов группы В и НПВП – возможность повышения эффективности и безопасности терапии**

Хорошо известно, что витамины группы В (тиамин, пиридоксин, цианокобаламин) принимают непосредственное участие в широком спектре метаболических процессов в центральной и периферической нервной системе, вследствие чего они нередко рассматриваются в качестве так называемых нейротропных витаминов. Доказана их роль в процессах белкового синтеза, образования нейромедиаторов, формировании клеточных мембран, а также энергетическом обмене нейронов и клеток глии [24]. Перечислен-

ные витамины принимают участие в реализации образования новых отростков нейронов, сложных процессах ремиелинизации нервных волокон и синаптогенеза. Результаты многочисленных исследований убедительно продемонстрировали эффективность витаминов группы В в условиях различных экспериментальных моделей поражения периферической нервной системы. Введение витаминов группы В экспериментальным животным, как правило, сопровождалось убедительными признаками структурного и функционального восстановления нервной системы, улучшением ее электрофизиологических характеристик, уменьшением интенсивности болевого синдрома [25].

Особый интерес представляют результаты исследований, посвященных изучению противовоспалительных эффектов витаминов. Существование обезболивающего эффекта у цианокобаламина и тиамин было отмечено и ранее, при этом для его достижения требовалось введение относительно высоких дозировок препаратов. В ходе одного из экспериментальных исследований было продемонстрировано, что как совместное, так и раздельное применение тиамин, пиридоксин и цианокобаламина обеспечивало обезболивающий эффект у мышей (боль индуцировалась нанесением кислоты на кожные покровы), который не устранялся применением налоксона [26]. Использование указанных витаминов приводило и к уменьшению интенсивности боли, вызванной воздействием формальдегида, а также уменьшению выраженности локального отека в месте его нанесения. По мнению авторов исследования, противовоспалительный эффект был обусловлен угнетением синтеза медиаторов воспаления и ослаблением вызванных ими локальных реакций.

Последующие исследования были направлены на изучение возможности применения нейротропных витаминов с целью потенцирования противовоспалительного эффекта других лекарственных препаратов. Так, было показано, что одновременно, вместе с диклофенаком, применение тиамин обеспечивает модулирующее влияние на конформационную структуру ЦОГ и ее активный центр, благодаря чему в полной мере реализуются его эффекты [27]. Эксперимент продемонстрировал, что одновременное применение двух препаратов оказывает суммационный обезболивающий эффект.

Результаты экспериментальных исследований, позволившие установить положительные эффекты применения нейротропных витаминов при разных заболеваниях нервной системы, явились веским основанием для применения данных витаминов в условиях клинической практики. В силу исключительно широкой распространенности в популяции ПБ значительное количество исследований было проведено именно среди такого рода пациентов. Интерес к возможности проведения комбинированной терапии у больных с ПБ (с включением нейротропных витаминов и НПВП) обусловлен еще и тем фактом, что у таких пациентов наряду с болевым синдромом и признаками органического поражения спинальных корешков могут наблюдаться и другие варианты поражения периферической нервной системы [28]. Существуют группы пациентов с ПБ с коморбидными заболеваниями, у которых имеется дефицит витаминов группы В, обусловленный недостатком их поступления в организм и/или ускоренной утилизацией. Вероятность развития дефицита этих витаминов существенно выше у пациентов с дефицитом питания, злоупотребляющих алкоголем, страдающих сахарным диабетом, заболеваниями ЖКТ [29]. Число таких пациентов постоянно увеличивается вследствие широкой распространенности бариатрической хирургии, роста в популяции распространенности вегетарианской диеты.

На сегодняшний день опыт клинического применения нейротропных витаминов в составе комплексной терапии пациентов с ПБ исчисляется несколькими десятилетиями.

Широкое применение получили комбинированные витаминные комплексы, в состав которых благодаря современным производственным технологиям, без ущерба друг для друга, входят все нейротропные витамины в адекватных терапевтических потребностям дозировках. Представителем таких препаратов является Нейромультивит, раствор для внутримышечного введения (ООО «ВАЛЕАНТ», Россия), 1 ампула которого (2,0 мл) содержит 100 мг тиамин гидрохлорида, 100 мг пиридоксин гидрохлорида и 1,0 мг цианокобаламина. При этом следует отметить, что в состав лекарственной формы для парентерального введения не входит лидокаин, что значительно снижает риск развития побочных эффектов, особенно со стороны сердечно-сосудистой системы.

Применение Нейромультивита оказалось эффективным при различных синдромах поражения периферической нервной системы – полинейропатиях, радикулопатиях, скелетно-мышечных болевых синдромах [30–32]. Значительный интерес представляют результаты исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности одновременного применения НПВП и витаминных препаратов у пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, сопровождающимися болевым синдромом. В ряде исследований НПВП применялись одновременно с одним из витаминов, в других – совместно с их комбинацией. Результаты рандомизированного двойного слепого исследования, в которое были включены пациенты с остеоартритом коленных суставов, показали, что одновременное применение НПВП в комбинации с тиамином, пиридоксином и цианокобаламином оказывает значительно более выраженное обезболивающее действие по сравнению с монотерапией НПВП [33].

Важно, что одновременное применение нейротропных витаминов и НПВП обеспечивает сокращение сроков лечения и уменьшает потребность в приеме противовоспалительных препаратов, снижая тем самым лекарственную нагрузку на организм [34]. Также было показано, что проведение комбинированной терапии, включающей назначение НПВП и комплекса витаминов группы В, способно не только сокращать период обострения, но и пролонгировать период ремиссии у значительного числа пациентов как с изолированной дорсопатией, так и с компрессионной радикулопатией [35]. Повышение эффективности терапии в условиях комбинированного назначения лекарственных препаратов впоследствии было продемонстрировано у пациентов с остеоартритом различной локализации, в том числе и ПБ [36]. Авторы исследования также отметили, что наряду с сокращением длительности терапии результатом всех указанных исследований явились констатация хорошей переносимости лечения и отсутствия признаков лекарственного взаимодействия.

Эффективность и безопасность применения Нейромультивита у пациентов со спондилогенной радикулопатией были изучены в ходе проведенного в России открытого клинического исследования, в которое были включены 100 больных с вертеброгенным поражением корешков L5–S1 [37]. Больные были рандомизированы в две сопоставимые группы: пациенты 1-й группы получали Нейромультивит внутримышечно и базисную терапию, 2-й группы – только базисную терапию. Эффективность лечения оценивали по динамике регресса интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале, болевому опроснику Мак-Гилла, Абердинской шкале поясничной боли, Квебекской шкале нетрудоспособности при боли в спине, динамике неврологических симптомов, потребности дополнительного приема НПВП. Безопасность оценивали по результатам оценки витальных функций, лабораторных анализов, электрокардиографии, регистрации нежелательных явлений. Было установлено, что в обеих группах лечение приводило к значимой положительной динамике в виде

уменьшения значений по визуальной аналоговой шкале и опроснику Мак-Гилла, а также Абердинской шкале поясничной боли и Квебекской шкале нетрудоспособности при боли в спине. На фоне применения Нейромультивита положительный эффект терапии оказался достоверно более выраженным как в отношении показателей, характеризующих интенсивность болевого синдрома, так и в виде расширения уровня повседневной активности. Спектр и частота нежелательных явлений между группами значимо не отличались ( $p>0,05$ ). Авторы смогли подтвердить, что включение Нейромультивита в состав комплексной терапии повышает эффективность лечения пациентов с вертеброгенным поражением и радикулопатиями, не вызывая увеличения риска развития побочных эффектов.

Таким образом, применение в комплексной терапии пациентов с ПБ препаратов нейротропных витаминов, в частности Нейромультивита, способно обеспечить снижение потребности в приеме НПВП, сокращение продолжительности курса терапии, снижая тем самым риск развития осложнений лечения. У пациентов с острым и подострым болевым синдромом целесообразно парентеральное назначение Нейромультивита по 2,0 мл ежедневно на протяжении 10 сут, при необходимости с переходом на более редкие инъекции (2–3 раза в неделю) в течение 2–3 нед. При наличии корешкового синдрома, а также у пациентов с коморбидными состояниями, обуславливающими повышенную потребность в поступлении в организм витаминов группы В (сахарный диабет, поражение слизистой желудка, избыточное потребление алкоголя и пр.), показано проведение регулярных повторных курсов приема Нейромультивита. Хорошая переносимость препарата обеспечивает высокую приверженность его применению у подавляющего большинства больных.

### Немедикаментозная терапия при ПБ

В настоящее время убедительно доказана несомненная важность при ведении пациента с острой и подострой ПБ обеспечить достаточный объем двигательной активности. Пересмотрена бытовавшая длительное время точка зрения о необходимости ограничения двигательной активности пациента, потребности избегания физической активности, что в итоге являлось не терапевтическим фактором, а причиной формирования хронической боли, «ухода в болезнь», снижения качества жизни пациентов.

Как показали результаты рандомизированных клинических исследований, отказ от пребывания на строгом постельном режиме, поддержание максимально возможного уровня повседневной активности у пациента с ПБ ассоциированы с благоприятным исходом заболевания, в особенности при наличии болевого синдрома умеренной интенсивности [38]. Итоги рандомизированных клинических исследований, посвященных изучению оптимальных принципов ведения пациентов с острой и подострой болью, свидетельствуют о необходимости вовлечения пациента в лечебный процесс, обучения его навыкам справляться с болевым синдромом [39]. Также продемонстрирована целесообразность широкого применения методов лечебной физкультуры, в том числе неспецифической. В частности, получены подтверждения положительного эффекта таких методов лечебной гимнастики, как йога, тай-чи, пилатес, релаксационные упражнения [40–42]. Неоднородный дизайн проведенных исследований, характер рандомизации, отличия клинических групп, включенных в исследования, различные методический и методологический уровни их выполнения делают затруднительным проведение анализа полученных результатов. Вместе с тем большинство исследований продемонстрировало эффективность лечебной гимнастики как в отношении краткосрочного, так и среднесрочного прогноза (6 мес и более).

Повышение эффективности лечебных гимнастических упражнений может быть достигнуто одновременным использованием возможностей других немедикаментозных способов лечения – физиотерапии, мануальной терапии с использованием методов миорелаксации, растяжения [43, 44]. Непременным условием эффективности применения такого рода способов терапии является включение больного в занятия лечебной гимнастикой и поддержание достаточного уровня физической активности. Применение немедикаментозного лечения в качестве монотерапии может быть использовано у пациентов с умеренно выраженным болевым синдромом, более эффективным является их сочетанное применение.

Принимая во внимание значимость эмоциональных факторов в формировании любого хронического болевого синдрома, в частности ПБ, значительное внимание при ведении пациента следует уделять разъяснению ему причины заболевания, формирования позитивных установок на выздоровление, возвращение к трудовой деятельности. Желательно предоставление пациенту информации о характере заболевания, причинах и возможных последствиях, рациональных подходах к лечению и проведению реабилитационных мероприятий в удобной для него форме (листовки, брошюры, презентации и пр.). Такого рода вмешательства способны уменьшить выраженность тревожных расстройств, повысить приверженность больного лечению. Определенные перспективы связаны с внедрением психотерапевтических занятий с пациентами с ПБ с использованием методов когнитивной и поведенческой терапии. Получены свидетельства эффективности проведения занятий с пациентами в специальных школах для больных с ПБ с применением методов психотерапии. Результатом применения такого рода терапии являются предупреждение последующих обострений, сокращение их сроков, улучшение долгосрочного прогноза острой ПБ [45]. Не все исследования, посвященные изучению эффективности обучающих программ для пациентов с острой ПБ, смогли подтвердить целесообразность и экономическую обоснованность такого подхода [46]. Различия результатов исследований обусловлены неоднородным дизайном и гетерогенностью включенных групп больных, различными сроками наблюдения (долго- и краткосрочный прогноз эффективности обучающих мероприятий может различаться). Важными моментами, ограничивающими широкое применение таких методов лечения, являются высокие временные и материальные затраты. Реальным путем решения проблемы может стать формирование механизма аргументированного отбора пациентов, в отношении которых существуют обоснованные ожидания достижения положительного эффекта нелекарственных методов лечения.

#### Литература/References

- CDC. National Ambulatory Medical Care Survey: 2010 Summary Tables. Table 9. [www.cdc.gov/nchs/data/ahcd/namcs\\_summary/2010\\_namcs\\_web\\_tables.pdf](http://www.cdc.gov/nchs/data/ahcd/namcs_summary/2010_namcs_web_tables.pdf). Accessed March 29, 2016.
- 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.
- 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.
- Есин Р.Г., Есин О.Р., Ахмадеева Г.Д., Салихова Г.В. Боль в спине. Казань, 2010. / Esin R.G., Esin O.R., Akhmedeeva G.D., Salikhova G.V. Bol' v spine. Kazan', 2010. [in Russian]
- Katz J. Lumbar disc disorders and low-back pain: socioeconomic factors and consequences. *J Bone Joint Surg Am* 2006; 88 (Suppl. 2): 21–8.
- Cutler RL, Fernandez Llimos F, Frommer M et al. Economic impact of medication non-adherence by disease groups: a systematic review. *BMJ Open* 2018; 8: e016982. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-016982
- 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
- Chou R, Qaseem A, Snow V et al. Diagnosis and Treatment of Low Back Pain: A Joint Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann Intern Med* 2007; 147: 478–91.
- Roberts E, Nunes V, Buckner S et al. Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 552–9.
- Saragiotto B, Machado G, Ferreira M et al. Paracetamol for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 6: CD012230.
- Roelofs P, Deyo R, Koes B et al. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs for Low Back Pain. An Updated Cochrane Review. *Spine* 2008; 16 (33): 1766–74.
- Enthoven W, Roelofs P, Koes B. NSAIDs for Chronic Low Back Pain. *JAMA* 2017; 317 (22): 2327–8.
- Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Каратеев А.Е. и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. *Научно-практическая ревматология*. 2016; 3 (54): 247–65. / Nasonov E.L., Iakhno N.N., Karateev A.E. i dr. Obshchie printsipy lecheniia skelnetno-myshechnoi boli: mezhdistsiplinarnyi konsensus. Nauchno-prakticheskaia revmatologiya. 2016; 3 (54): 247–65. [in Russian]
- Goldstein J, Cryer B. Gastrointestinal injury associated with NSAID use: a case study and review of risk factors and preventative strategies. *Drug Healthcare Patient Safety* 2015; 7: 31–41.
- Figueiras A, Estany-Gestal A, Aguirre C et al. EMPHOGEN group. CYP2C9 variants as a risk modifier of NSAID-related gastrointestinal bleeding: a case-control study. *Pharmacogenet Genomics* 2016; 26 (2): 66–73.
- Moodley I. Review of the cardiovascular safety of COXIBs compared to NSAIDs. *Cardiovasc J Africa* 2008; 19 (2): 102–6.
- Nissen S, Yeomans N, Solomon D et al. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *N Engl J Med* 2016; 375 (26): 2519–29.
- Lapi F, Piccinni C, Simonetti M et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of cerebrovascular events in patients with osteoarthritis: a nested case-control study. *Intern Emerg Med* 2016; 11 (1): 49–59.
- Agúndez J, Lucena M, Martínez C et al. Assessment of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced hepatotoxicity. *Exp Opin Drug Metab Toxicol* 2011; 7 (7): 817–28.
- Bessone F. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: What is the actual risk of liver damage? *World J Gastroenterol* 2010; 16 (45): 5651–61.
- Chang YK, Liu JS, Hsu YH et al. Increased Risk of End-Stage Renal Disease (ESRD) Requiring Chronic Dialysis is Associated With Use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs): Nationwide Case-Crossover Study. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94 (38): e1362.
- Hsu CC, Wang H, Hsu YH et al. Use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Risk of Chronic Kidney Disease in Subjects With Hypertension: Nationwide Longitudinal Cohort Study. *Hypertension* 2015; 66 (3): 524–33.
- Nardone R, Höller Y, Storti M et al. Thiamine Deficiency Induced Neurochemical, Neuroanatomical, and Neuropsychological Alterations: A Reappraisal. *Sci World J* 2013; Article ID 309143.
- Hosseinzadeh H, Moallem S, Moshiri M et al. Anti-nociceptive and anti-inflammatory effects of cyanocobalamin (vitamin B<sub>12</sub>) against acute and chronic pain and inflammation in mice. *Arzneimittelforschung* 2012; 62 (7): 324–9.
- França D, Souza A, Almeida K. B vitamins induce an antinociceptive effect in the acetic acid and formaldehyde models of nociception in mice. *Eur J Pharmacol* 2001; 421 (3): 157–64.
- Dena A, Issa Y, Sherif O. Chemistry behind the Synergism of Diclofenac and Vitamin B<sub>1</sub>. *Int J Advanced Res* 2015; 3 (8): 969–76.
- Применение витаминов группы В в неврологической клинике. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2014; 9: 105–11. / Primenenie vitaminov gruppy V v neurologicheskoi klinike. *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2014; 9: 105–11. [in Russian]
- Solomon LR. Diabetes as a cause of clinically significant functional cobalamin deficiency. *Diabetes Care* 2011; 34 (5): 1077–80.
- Токмакова А.Ю., Анциферов М.Б. Возможности использования Нейромультивита в комплексной терапии полинейропатии у больных сахарным диабетом. *Сахарный диабет*. 2001; 11 (2): 33–5. / Tokmakova A.Yu., Antsiferov M.B. Vozmozhnosti ispol'zovaniia Neimultivita v kompleksnoi terapii polineiropatii u bol'nykh sakharnym diabetom. *Sakharnyi diabet*. 2001; 11 (2): 33–5. [in Russian]
- Строков И.А., Ахмеджанова Л.Т., Солоха О.А. Применение высоких доз витаминов группы В в неврологии. *Трудный пациент*. 2009; 10: 17–22. / Stokov I.A., Akhmedzhanova L.T., Solokha O.A. Primenenie vysokikh doz vitaminov gruppy V v neurologii. *Trudnyi patsient*. 2009; 10: 17–22. [in Russian]

32. Головачева В.А., Строков И.А. Лечение диабетической и алкогольной полинейропатии: возможности и перспективы фармакотерапии. ПМЖ. 2014; 16: 1193–7. / Golovacheva V.A., Strokov I.A.. Lechenie diabeticheskoi i alkogol'noi polineiropatii: vozmozhnosti i perspektivy farmakoterapii. RMZh. 2014; 16: 1193–7. [in Russian]
33. Chiu C, Low T, Tey Y et al. The efficacy and safety of intramuscular injections of methylcobalamin in patients with chronic nonspecific low back pain: a randomised controlled trial. Singapore Med J 2011; 52 (12): 868–73.
34. Batsysheva TT, Otcheskaya OV, Khozova AA et al. Efficacy of the Combination of Arthrospan and Combilipen in Patients with Acute Lower Spinal Pain. Neurosci Behavioral Physiol 2013; 43 (2): 240–3.
35. Mibielli M, Geller M, Cohen J. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: the DOLOR study. Curr Med Res Opin 2009; 25 (11): 2589–99.
36. Magaña-Villa M, Rocha-González H, Fernández del Valle-Laisequilla C, Granados-Soto V. B-vitamin mixture improves the analgesic effect of diclofenac in patients with osteoarthritis: a double blind study. Drug Res (Stuttg) 2013; 63 (6): 289–92.
37. Хабиров Ф.А., Хайбуллин Т.И., Гранатов Е.В. Эффективность и безопасность нейромультивита при вертеброгенных радикулопатиях. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2017; 117 (10): 38–43. DOI: 10.17116/jnevro201711710138-43 / Khabirov F.A., Khaibullin T.I., Granatov E.V. Effektivnost' i bezopasnost' neiromultivita pri vertebrogennykh radikulopatiakh. Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova. 2017; 117 (10): 38–43. DOI: 10.17116/jnevro201711710138-43 [in Russian]
38. Wong J, Cote P, Sutton D et al. Clinical practice guidelines for the noninvasive management of low back pain: A systematic review by the Ontario Protocol for Traffic Injury Management (OPTiMa) Collaboration. Eur J Pain 2017; 21 (2): 201–16. DOI: 10.1002/ejp.931
39. Cutforth G, Peter A, Taenzer P. The Alberta health technology assessment (HTA) ambassador program: The development of a contextually relevant, multidisciplinary clinical practice guideline for non-specific low back pain: A review. Physiother Can 2011; 63: 278–86.
40. Van Middelkoop M, Rubinstein S, Verhagen A et al. Exercise therapy for chronic nonspecific low-back pain. Best Pract Res Clin Rheumatol 2010; 24 (2): 193–204.
41. Miyamoto G, Costa L, Galvanin T, Cabral C. Efficacy of the addition of modified Pilates exercises to a minimal intervention in patients with chronic low back pain: a randomized controlled trial. Phys Ther 2013; 93 (3): 310–20.
42. Барулин А.Е., Курушина О.В., Пучков А.Е. Комплексное лечение острой неспецифической боли в нижней части спины. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014; 3: 38–42. / Barulin A.E., Kurushina O.V., Puchkov A.E. Kompleksnoe lechenie ostroi nespetsificheskoi boli v nizhnei chasti spiny. Nevrologiia, neiropsikiatriia, psichosomatika. 2014; 3: 38–42. [in Russian]
43. Livingston C, King V, Little A et al. Evidence-Based Clinical Guidelines Project. Evaluation and Management of Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline Based on the Joint Practice Guideline of the American College of Physicians and the American Pain Society. Salem, Oregon: Office for Oregon Health Policy and Research, 2011.
44. Баранцевич Е.Р., Андреев В. Возможности лечения хронической боли при пояснично-крестцовой радикулопатии. Врач. 2012; 11: 13–9. / Barantsevich E.R., Andreev V. Vozmozhnosti lecheniia khronicheskoi boli pri poiasnichno-kresttsovoi radikulopatii. Vrach. 2012; 11: 13–9. [in Russian]
45. Emilson C, Demmelmaier I, Bergman S et al. A 10-year follow-up of tailored behavioural treatment and exercise-based physiotherapy for persistent musculoskeletal pain. Clin Rehabil 2016. pii: 0269215516639356
46. Werner E, Storheim K, Løchting I et al. Cognitive Patient Education for Low Back Pain in Primary Care: A Cluster Randomized Controlled Trial and Cost-Effectiveness Analysis. Spine (Phila Pa 1976) 2016; 41 (6): 455–62.

## 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

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

**Умарова Хади Ясуевна** – д-р мед. наук, проф., ООО «НМЦ профессора Умаровой Х.Я.»

# Авторские методы кинезитерапии в нейрореабилитации (лекция)

К.Б.Петров<sup>✉</sup>, Н.А.Ивонина

Новокузнецкий институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. 654005, Россия, Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5

<sup>✉</sup>79059109919@yandex.ru

Материал содержит информацию о ряде эффективных методов реабилитации двигательных неврологических расстройств, определяемых как авторские, отличающихся оригинальностью подходов и специфичностью в отношении конкретных нозологических состояний. Среди них: методы Кенни, Кэбота, Бруннштрем, Тауба, Перфетти, а также метод зеркальной терапии.

**Ключевые слова:** реабилитация, лечебная физкультура, паралич, рефлексы.

**Для цитирования:** Петров К.Б., Ивонина Н.А. Эффективность и безопасность лечения пациента с поясничной болью. Consilium Medicum. 2018; 20 (2): 96–100. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.2.96-100

## Technical note

### Author's methods of kinesitherapy in neurorehabilitation (lecture)

K.B.Petrov<sup>✉</sup>, N.A.Ivonina

Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 654005, Russian Federation, Novokuznetsk, pr. Stroiteley, d. 5

<sup>✉</sup>79059109919@yandex.ru

#### Abstract

The material contains information on several effective methods of rehabilitation of motor neurological disorders, defined as "author's", characterized by originality of approaches and specificity for specific nosological conditions. Among them: the methods of Kenny, Cabot, Brunnstrom, Taub, Perfetti, as well as the method of mirror therapy.

**Key words:** rehabilitation, physiotherapy exercises, paralysis, reflexes.

**For citation:** Petrov K.B., Ivonina N.A. Author's methods of kinesitherapy in neurorehabilitation (lecture). Consilium Medicum. 2018; 20 (2): 96–100. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.2.96-100

В последние десятилетия при реабилитации двигательных неврологических расстройств как индивидуальные, так и групповые методы кинезитерапии обогатились рядом высокоэффективных авторских разработок. Как правило, они отличаются индивидуальностью подходов и технических приемов, а также в большей или меньшей степени специализированы к конкретным нозологическим состояниям. Часто они носят название по имени авторов, впервые их предложивших [1].

Классикой авторских методик в кинезитерапии является метод австралийской медсестры Э.Кенни [2], получивший распространение в межвоенный период. Первоначально его применяли для реабилитации детей с последствиями полиомиелита. По мнению Э.Кенни, для максимального использования остаточных возможностей паретичной мышцы при этом переднероговом поражении желательнее всего выполнить следующие условия:

1. Вывести мышцу из состояния активной недостаточности, т.е. создать условия для ее работы в зоне оптимальной длины. Согласно представлениям Э.Кенни, с точки зрения функциональной длины, при которой сокращающаяся мышца способна развивать наибольшее усилие, все скелетные мышцы следует делить на две категории (рис. 1):
  - 1) мышцы, диапазон оптимального функционирования которых меньше их исходной длины в покое. Произвольное движение в них легче иницировать при некотором сближении точек их прикрепления;
  - 2) мышцы, развивающие наибольшее усилие при их исходной длине выше или равной длине покоя. Их активация производится на фоне некоторого растяжения.
2. Для инициации изолированного сокращения мышцы полезно применять разные методы активации миотатическо-

го рефлекса в ней (натяжение, потряхивание, поколачивание, повторное надавливание на двигательные точки).

3. Устранение противодействия антагонистов. Дело в том, что паретичной мышце значительную часть своих усилий приходится тратить на преодоление противодействия соседних мышц, тонус которых за счет «контрактуры антагонистов» или спастичности зачастую повышен. Для элиминации этого дополнительного сопротивления производятся предварительная релаксация антагониста путем его растяжения, массажа по тормозной методике, введение локального анестетика или ботулотоксина в двигательные или триггерные точки.

К сожалению, метод Э.Кенни нельзя использовать при полном параличе. Тренируемая мышца должна хотя бы в минимальной степени обладать возможностью к активному произвольному сокращению, т.е. иметь силу не менее 3 баллов по шкале Совета по медицинским исследованиям [4]. Поэтому с начала 1950-х годов в кинезитерапию начинают энергично внедряться подходы, использующие либо закономерности пассивных механических координаций, либо различные содружественные движения, позволяющие вовлечь парализованную мышцу в двигательную активность путем активации ее более сохранного синергиста.

Метод проприоцептивного нервно-мышечного облегчения был разработан американским реабилитологом Германом Кэботом [2, 5]. Для активации парализованных мышц конечностей он предложил такую организацию доступной больному произвольной двигательной активности, чтобы более слабые дистально расположенные мышцы активировались через иррадиацию возбуждения от менее пострадавшей проксимальной мускулатуры путем приложения максимального внешнего отягощения к последней.

Рис. 1. Топография скелетных мышц в зависимости от диапазона их оптимального функционирования.



Примечание. Красный цвет – мышцы 1-й категории; синий цвет – мышцы 2-й категории.

Кэбот обратил внимание, что большинство движений человека, требующих большого усилия (рубка дров, работа лопатой, метание мяча и т.д.), выполняется по диагональным траекториям, поэтому разработанные им модели движений, облегчающих действия паретичных мышц, носят спиральный характер.

Например, для стимуляции сгибания в суставах верхней конечности рекомендуются упражнения, при которых пронированная, разогнутая и поднятая над головой рука движется по диагонали до противоположного бедра, как бы беря какой-нибудь предмет, находящийся над головой, чтобы спрятать его в противоположный карман брюк. Если при этом инструктор оказывает сопротивление плечу, будет тренироваться сгибание предплечья в локтевом суставе, если предплечью – сгибание кисти в лучезапястном суставе и т.д. Затем из описанного конечного положения верхняя конечность возвращается в начальную позицию, выполняя разгибание пальцев, кисти и пронированного предплечья, а также отведение и разгибание и плеча. При этом для разгибания нижележащего сегмента конечности противодействие прикладывается к вышележащему.

Стимуляция сгибания ноги инициируется из исходного положения разгибания, отведения и наружной ротации. Производятся сгибание, приведение и внутренняя ротация бедра, а также сгибание голени. Отягощение прикладывается к сегменту конечности или мышце, расположенной проксимальнее тренируемой. Напротив, разгибание, отведение и наружная ротация бедра, а также разгибание голени происходят из исходного сгибания, приведения и внутренней ротации нижней конечности.

Также Г.Кэбот предвосхитил внедрение в реабилитационную практику таких широко известных ныне методик, как постизометрическая релаксация [6] и тонический вибрационный рефлекс [7].

Дальнейшее развитие идеи Г.Кэбота получили в методике «центрального облегчения» шведки Сигне Бруннштрем [9]. Она занималась реабилитацией постинсультных больных в Нью-Йорке, затем преподавала в Афинах.

В качестве пускового стимула для парализованных дистальных мышц конечности С.Бруннштрем не только использовала произвольное сокращение их проксимальных

Рис. 2. Инициация сгибания паретичной руки путем активации симметричного шейного тонического рефлекса.



Примечание. Полученное рефлекторное сгибание руки обозначено стрелкой.

синергистов, но и привлекала для этого усилия других непораженных частей тела. Рефлекторной основой для этого служат следующие автоматизмы:

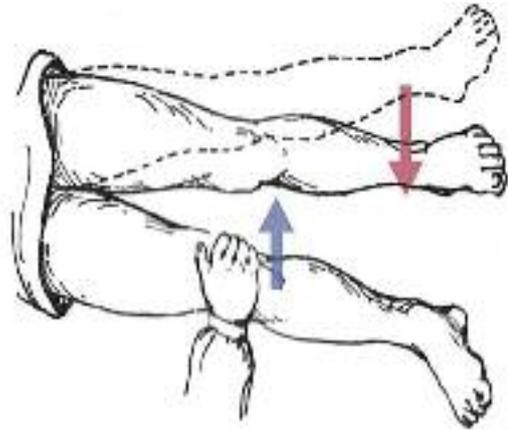
- Симметричный шейный тонический рефлекс. Путем пассивного или активного противосопротивления сгибанию головы и здоровой верхней конечности добиваются сгибания предплечья парализованной руки (рис. 2). Производимое с усилием сгибание руки и разгибание ноги на интактной стороне в сочетании со сгибанием головы способствуют разгибанию парализованной ноги. Смена движений здоровой руки и ноги на противоположные в сочетании с разгибанием головы, наоборот, способствует сгибанию паретичной нижней конечности.
- Асимметричный шейный тонический рефлекс. Выполняемый с сильным напряжением мышц поворот головы в сторону гемипареза облегчает разгибание верхней и нижней конечности (особенно руки). Если голову отворачивать от паретичных конечностей, это будет способствовать их сгибанию (преимущественно руки).
- Лабиринтный тонический рефлекс. Разгибание головы лежа на спине облегчает разгибательно-отводящие движения конечностей в сочетании с наружной ротацией. Сгибание же головы в положении лежа на боку инициирует противоположные реакции. В обоих случаях сочетанный поворот взора в сторону тренируемых мышц повышает эффективность упражнений.
- Тонический поясничный рефлекс. Вращение тазового пояса инициирует одноименный поворот плечевого пояса. При этом нога на стороне поворота разгибается, а рука – сгибается.
- Тонический пальцевый рефлекс. Если предплечье выпрямленной и пассивно приподнятой над горизонталью руки супинировать, это облегчает разгибание и разведение пальцев; если пронировать – улучшаются сгибание и сведение пальцев.
- Сгибательная синергия руки используется для облегчения сгибания предплечья и пальцев. Больного просят осуществить приведение и наружную ротацию плеча, сгибание предплечья до острого угла и его супинацию, сгибание пальцев. При этом инструктор пытается препятствовать сгибанию и приведению плеча (рис. 3).
- Разгибательная синергия руки используется для облегчения разгибания руки в локтевом суставе. Больной производит сгибание, приведение и внутреннюю ротацию плеча, разгибание и пронацию предплечья, сгибание пальцев. Движение напоминает прямой удар боксера. Инструктор оказывает сопротивление сгибанию и внутренней ротации плеча.

**Рис. 3. Инициация сгибания предплечья на стороне гемипареза путем активации сгибательной синергии руки.**



Примечание. Белые стрелки – направление произвольного усилия, красная стрелка – полученное рефлекторное сгибание предплечья.

**Рис. 4. Инициация приведения бедра паретичной конечности приемом Раймиста.**



Примечание. Синие стрелки – направление произвольного усилия, красная стрелка – полученное рефлекторное приведение бедра.

- Сгибательная синергия ноги облегчает ее отведение и наружную ротацию. Пациент пытается осуществить сгибание, отведение и наружную ротацию бедра, сгибание голени в коленном суставе до прямого угла, тыльное сгибание и супинацию стопы. Внешнее противодействие оказывается сгибанию бедра.
- Разгибательная синергия ноги облегчает внутреннюю ротацию бедра. Больной разгибает, приводит и вращает бедро кнутри, разгибает голень в коленном суставе, осуществляет подошвенное сгибание стопы и пальцев. Кинезитерапевт препятствует приведению бедра и разгибанию голени.

В ряде случаев для инициации произвольной активности используются некоторые хорошо выраженные на фоне спастичности координаторные синкинезии. Например, прием Раймиста: сопротивление, оказываемое произвольному приведению здоровой ноги, вызывает непроизвольное приведение парализованной нижней конечности (рис. 4).

В рамках данной методики допускается даже использование глобальной синкинезии натуживания (прием Ендрашика): изометрическое напряжение рук облегчает сгибание ног, и наоборот.

Среди специалистов по лечебной физкультуре бытует мнение, что эксплуатация так называемых патологических рефлексов вредит больному. Напомним, что относительно взрослого человека с интактной центральной нервной системой все перечисленные реакции по сути и являются таковыми. На это замечание С.Брунштрем отвечала, что в нейрореабилитации далеко не всегда можно добиться возвращения к норме, чаще всего перед кинезитерапевтом ставится задача не столько восстановить, сколько улучшить оставшийся потенциал. Использование патологических рефлексов в данном случае вполне оправдано.

Ограничительная терапия, или метод лечения движением, индуцированным ограничением (constraint-induced movement therapy), разработана профессором Университета штата Алабама (Бирмингем, США) Эдвардом Таубом для восстановления двигательной функции у людей, длительное время парализованных из-за инсульта или других поражений центральной нервной системы [10].

В основу данного подхода положен открытый автором в 1993 г. феномен learned non-use («разучился использовать»). Его суть заключается в том, что, если нейронная цепь, обеспечивающая двигательную функцию, регулярно не используется, она выключается. Исследования показали, что это явление обратимо на фоне интенсивных

упражнений, стимулирующих нейропластические процессы в центральной нервной системе [11].

Ограничивая работающую половину тела у больных с гемиплегией и принуждая их использовать парализованные конечности, исследователь смог добиться реверсии феномена learned non-use. На примере восстановления подвижности верхней конечности методика выглядит следующим образом: здоровая рука пациента помещается в ограничивающую шину, и воссоздаются ситуации, требующие определенного движения со стороны больного. Внимание и усилия реабилитируемого фокусируются на частично парализованной руке, что постепенно приводит к восстановлению двигательной функции.

Такое лечение требует от больного терпения и значительных волевых усилий. Однако применение этой гимнастики в течение 2 нед по 5 ч в сутки при давности гемипареза от 4 до 15 лет приводит к улучшению функции тренируемой конечности.

Без выполнения данных ограничений срывается «феномен обкрадывания»: сильное «обкрадывает» слабое, а здоровое – больное. Иными словами, организм приспосабливается к парализованной руке и в результате пациент вовсе перестает ее использовать. Метод Э.Тауба не только улучшает двигательную функцию, но и стимулирует процессы нейропластичности, расширяя представительство руки в моторной зоне коры.

Метод зеркальной терапии разработан профессором Калифорнийского университета (Сан-Диего) Вилейануром Рамачандраном и направлен на активизацию нейронов в визуальной и моторной областях мозга для достижения улучшения функций верхней конечности [12].

Кинезитерапевт устанавливает зеркало на стол перед пациентом таким образом, чтобы его отражающая поверхность была направлена на непораженную сторону. Больная рука остается невидимой для больного. Пациент наблюдает действия, выполняемые его здоровой рукой в инвертированном виде, что приводит к визуальной иллюзии: ему кажется, что пораженная рука движется так же, как и здоровая конечность (рис. 5).

Больной должен выполнять движения и манипулировать с предметами (кубики, шары разного размера) здоровой рукой, расположенной перед зеркалом. Одновременно кинезитерапевт пассивно повторяет все эти действия пораженной рукой пациента за зеркалом.

Во время проведения занятия пациент должен концентрировать внимание на отражении в зеркале. Длительность ежедневных тренировок достигает 30 мин. Обязательным

Рис. 5. Зеркальная терапия.



требованием при назначении зеркальной терапии является сохранность внимания, а также когнитивных и языковых функций. Не должно быть тяжелой спастичности или контрактур в тренируемой руке.

Две независимые группы исследователей при помощи транскраниальной магнитной стимуляции доказали, что с помощью зеркальных движений повышается возбудимость моторных центров мозга [12].

Метод Перфетти (когнитивная лечебная гимнастика) был разработан итальянским нейропсихологом и эрготерапевтом Карлосом Перфетти для реабилитации когнитивных функций и двигательной активности руки у постинсультных больных [13]. С середины 1970-х годов ученый возглавляет реабилитационную клинику в северо-итальянском городе Скио (провинция Венето).

На основе работ советских ученых П.К.Анохина, Н.А.Бернштейна, А.Р.Лурии и Л.С.Выготского, впервые указавших на пластичность мозга, К.Перфетти пришел к выводу, что оптимальное функционирование человеческой руки неразрывно связано с сохранностью высокодифференцированных видов чувствительности (тактильной, двумерно-пространственной, мышечно-суставной, чувства локализации и дискриминации), а также с такими понятиями, как интеллект, мышление, память, речь.

Методика предполагает максимально раннее начало (1–3-е сутки после мозговой катастрофы). В зависимости от того, какие уровни построения движений сохранены у больного, каждое упражнение подразделяется на 3 ступени сложности.

Упражнения 1 и 2-й ступени не требуют участия зрительного контроля и выполняются при закрытых глазах на основе использования лишь тактильно-кинестетической информации. Такая организация двигательного акта характерна для таламо-паллидарного уровня построения движений.

Первая ступень сложности предполагает лишь пассивное выполнение заданий. Рука больного движется руками инструктора, повторяя требуемое действие, например, обводит контуры рельефного трафарета. Больной пытается произвольно напрягать те мышцы, которые, по его мнению, должны участвовать в выполняемом действии.

К упражнениям 2-й ступени переходят лишь тогда, когда пациент научится самостоятельно контролировать спастичность в паретичной конечности. Они предполагают уже большую самостоятельность при менее жестком внешнем контроле.

Переход к упражнениям 3-й ступени требует от пациента полного контроля над патологическими рефлексам и синкинезиями, а также умения дозированно напрягать и расслаблять мышцы. Они выполняются самостоятельно

Рис. 6. Планшет с объемными геометрическими фигурами для двигательной реабилитации руки по методу К.Перфетти.



под контролем зрения. Очень важное значение в этих условиях приобретают словесные описания пациентом характеристик осязаемого им предмета.

В качестве методического материала в упражнениях К.Перфетти чаще всего применяются планшеты с объемными геометрическими фигурами разного размера и фактуры, например цифры и буквы, сделанные из дерева, ткани или пластмассы. Пациент учится различать их текстуру, форму, размеры, массу, упругость и т.д., а также оценивает взаиморасположение предметов и расстояние между ними (рис. 6).

При выраженном сенсомоторном дефиците для занятий на планшете выбираются фигуры, сильно отличающиеся по форме. Форма фигур перед занятием должна быть показана пациенту, чтобы он мысленно представлял ее себе. При умеренных расстройствах занятия можно проводить с более мелкими фигурами. Сложность упражнений повышается использованием мало отличающихся друг от друга фигур. Чем выше исходный интеллект реабилитируемого, тем лучше эффект.

К сожалению, в рамках одной публикации невозможно осветить все многообразие известных к настоящему времени авторских методик нейрореабилитации. За рамками нашего обзора остаются такие подходы, как сенсорная интеграция по Джейн Айрис, базальная стимуляция по Андреасу Фрелиху и Бинштейн, методы Вацлава Войты, Кастильо Моралеса, Феличе Аффольтер, Роада, Джонстона, Моше Фельденкрайза; приемы реабилитации гиперкинетических синдромов по Азрин и Нунн и некоторые другие техники восстановительной медицины.

#### Литература/References

1. Потехин Л.Д. Кинезитерапия больных со спинальной параплегией. Методические рекомендации для врачей-курсантов. Новокузнецк, 2001. <http://sci-rus.com/rehabilitation/kinesitherapy.htm> / Potekhin L.D. Kineziterapia bolnykh so spinalnoi paraplegiei. Metodicheskie rekomendatsii dlia vrachei-kursantov. Novokuznetsk, 2001. <http://sci-rus.com/rehabilitation/kinesitherapy.htm> [in Russian]
2. Робэнеску Н. Нейромоторное перевоспитание. Бухарест: Медицинское издательство, 1972. / Robenesku N. Neimotornoe perevospitanie. Bukharest: Meditsinskoe izdatelstvo, 1972. [in Russian]
3. Руководство по кинезитерапии. Под ред. Л.Бонева, П.Слычева, Ст.Банкова. София: Медицина и физкультура, 1978. / Rukovodstvo po kineziterapii. Pod red. L.Boneva, P.Slycheva, St.Bankova. Sofiia: Meditsina i fizkultura, 1978. [in Russian]
4. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации. Под ред. А.Н.Беловой, О.Н.Щенетовой. М.: Антидор, 2002. / Shkaly, testy i oprosniki v meditsinskoj reabilitatsii. Pod red. A.N.Belovoi, O.N.Shcchetovoi. M.: Antidor, 2002. [in Russian]

5. Епифанов В.А., Епифанов А.В. Реабилитация в неврологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. / Epifanov V.A., Epifanov A.V. Reabilitatsiia v nevrologii. M.: GEOTAR-Media, 2014. [in Russian]
6. Левит К., Захсе Й., Янда В. Мануальная медицина. Пер. с нем. М.: Медицина, 1993. / Levit K., Zakhse I., Janda V. Manualnaia meditsina. Per. s nem. M.: Meditsina, 1993. [in Russian]
7. Коновалова Н.Г. Восстановление вертикальной позы инвалидов с нижней параплегией. Новокузнецк: Полиграфист, 2006. / Konovalova N.G. Vosstanovlenie vertikalnoi rozy invalidov s nizhnei paraplegiei. Novokuznetsk: Poligrafist, 2006. [in Russian]
8. Гайгер Г. Современная эрготерапия в комплексной реабилитации больных, перенесших инсульт. Лечебная физкультура и спортивная медицина. 2009; 8 (68): 46–8. / Gaiger G. Sovremennaiia ergoterapiia v kompleksnoi reabilitatsii bolnykh, perenesshikh insult. Lechebnaia fizkultura i sportivnaia meditsina. 2009; 8 (68): 46–8. [in Russian]
9. Brunnstrom S, Lehmkuhl LD. Brunnstrom's Clinical Kinesiology. 6th Revised edition. Philadelphia: F.A.Davis Company, 2012.
10. Taub E, Morris DM. Constraint-induced movement therapy to enhance recovery after stroke. Curr Atheroscler Reports 2001; 3: 279–86.
11. Черникова Л.А. Нейропластичность как основа восстановления и компенсации нарушенных двигательных функций. Сб. тезисов научно-практической конференции «Современные аспекты нейрореабилитации». М., 2007; с. 15–6. / Chernikova L.A. Neuroplastichnost kak osnova vosstanovleniia i kompensatsii narushennykh dvigatelnykh funktsii. Sb. tezisov nauchno-prakticheskoi konferentsii "Sovremennye aspekty neiroreabilitatsii". M., 2007; s. 15–6. [in Russian]
12. Хольм Т. Метод «зеркальной» тренировки. Лечебная физкультура и спортивная медицина. 2010; 3 (75): 31–5. / Kholm T. Metod "zerkalnoi" trenirovki. Lechebnaia fizkultura i sportivnaia meditsina. 2010; 3 (75): 31–5. [in Russian]
13. Применение метода Перфетти в эрготерапии постинсультных больных. ЛФК и массаж. 2007; 11 (47): 39–46. / Primenenie metoda Perfetti v ergoterapii postinsulnykh bolnykh. LFK i massazh. 2007; 11 (47): 39–46. [in Russian]

---

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Петров Константин Борисович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. лечебной физкультуры и физиотерапии НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: 79059109919@yandex.ru

**Ивонина Наталья Анатольевна** – канд. мед. наук, доц. каф. лечебной физкультуры и физиотерапии НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО

# Аневризмы супраклиноидного отдела внутренней сонной артерии в практике невролога (описание клинических случаев)

Т.М.Алексеева<sup>1</sup>, Ю.В.Назинкина<sup>2</sup>, В.Д.Косачев<sup>3</sup>, А.Н.Халмурзина<sup>✉1</sup>, В.В.Крючкова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2;

<sup>2</sup>ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П.Бехтеревой» Российской академии наук. 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 9;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Минздрава России. 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

✉alfiyahalmurzina@gmail.com

Церебральные аневризмы (ЦА) – основная причина нетравматических субарахноидальных кровоизлияний, которые зачастую приводят к летальному исходу. Наиболее распространенная локализация ЦА – супраклиноидный отдел внутренней сонной артерии, аневризмы при таком расположении могут манифестировать глазодвигательными расстройствами. В этой статье на примере двух собственных наблюдений продемонстрирована важность проведения дифференциального диагноза при остром или подостром развитии глазодвигательных нарушений не только с инсультом, объемными образованиями, эндокринными расстройствами и демиелинизирующими заболеваниями, но и аневризмами внутримозговых артерий. Распознавание особенностей неврологического статуса больных с ЦА на ранних этапах необходимо для своевременного хирургического вмешательства.

**Ключевые слова:** церебральные аневризмы, супраклиноидный отдел внутренней сонной артерии, нарушения глазодвигательных функций.

**Для цитирования:** Алексеева Т.М., Назинкина Ю.В., Косачев В.Д. и др. Аневризмы супраклиноидного отдела внутренней сонной артерии в практике невролога (описание клинических случаев). Consilium Medicum. 2018; 20 (2): 101–104. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.2.101-104

## Case reports

### Aneurysms of the supraclinoid section of the internal carotid artery in neurological practice (clinical cases)

Т.М.Алексеева<sup>1</sup>, Ю.В.Назинкина<sup>2</sup>, В.Д.Косачев<sup>3</sup>, А.Н.Халмурзина<sup>✉1</sup>, В.В.Крючкова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>V.A.Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. 197341, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Akkuratova, d. 2;

<sup>2</sup>N.P.Bekhtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences. 197376, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Academica Pavlova, d. 9;

<sup>3</sup>I.I.Mechnikov North-West State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 191015, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Kirochnaya, d. 41

✉alfiyahalmurzina@gmail.com

#### Abstract

Cerebral aneurysms (CA) are the main cause of non-traumatic subarachnoid hemorrhage, which often lead to death. The most common localization of the CA is the supraclinoid compartment of the internal carotid artery, aneurysms at this location can manifest oculomotor disorders. In this article, on the example of two own observations, the identified opportunities for differential diagnosis in acute or subacute oculomotor disorders, not only with stroke, volume formations, endocrine disorders and demyelinating diseases, but also aneurysms of the intracerebral arteries. Recognition of the neurological status of patients with CA in the early stages is necessary for timely surgical treatment.

**Key words:** cerebral aneurysm, supraclinoid compartment of internal carotid artery, violations of oculomotor functions.

**For citation:** Alekseeva T.M., Nazinkina Y.V., Kosachev V.D. et al. Aneurysms of the supraclinoid section of the internal carotid artery in neurological practice (clinical cases). Consilium Medicum. 2018; 20 (2): 101–104. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.2.101-104

#### Введение

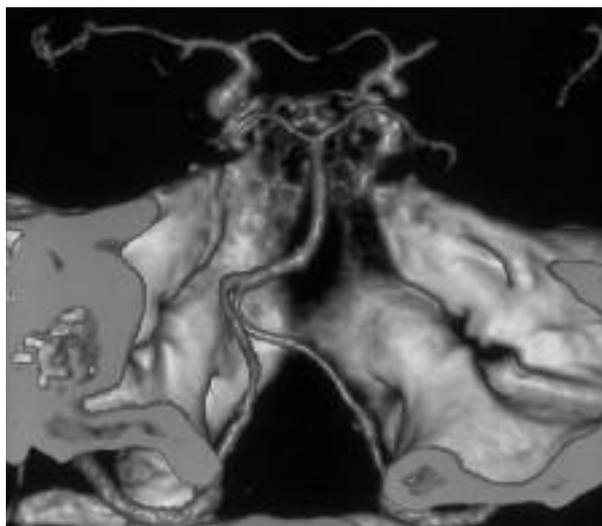
Церебральные аневризмы (ЦА) представляют собой патологические расширения мозговых артерий, возникающие в результате прогрессирующей дегенерации стенки и ее ремоделирования [1]. ЦА являются основной причиной (в 49–51%) нетравматического субарахноидального кровоизлияния (САК) [2]. Наиболее часто САК развивается у лиц среднего и пожилого возраста, в возрасте от 40 до 59 лет его частота достигает 42%, а в возрасте старше 60 лет – 31% [3]. Летальный исход наблюдается в 50%, а 1 из 8 пациентов с САК погибает до госпитализации [4]. Распространенность неразорвавшихся ЦА точно не известна, предположительно она составляет 2–3% в общей популяции, но может быть выше среди определенных категорий пациентов – у женщин с отягощенным семейным анамнезом, лиц пожилого возраста или с определенными заболеваниями (например, аутосомно-доминантный по-

ликистоз почек, синдром Элерса–Данлоса IV типа и дефицит альфа-1-антитрипсина) [5, 6].

Кроме того, к факторам риска развития ЦА относят возраст, артериальную гипертонию, курение, злоупотребление алкоголем, дефицит эстрогенов, гиперхолестеринемия и стеноз сонных артерий [1]. В настоящее время в связи с использованием в клинической практике компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) эта аномалия интракраниальных артерий считается достаточно распространенным видом патологии [7].

Одной из наиболее излюбленных локализаций ЦА являются аневризмы супраклиноидного отдела внутренней сонной артерии (ВСА), у женщин – 66% (разорвавшиеся) и 40% (неразорвавшиеся); у мужчин разорвавшиеся аневризмы располагались в области передней мозговой – передней соединительной артерии (44%), неразорвавшиеся – в супраклиноидной части ВСА (34%) [8].

**Рис. 1.** КТ-ангиография сосудов головного мозга (3D-реконструкция): зеркальные аневризмы коммуникантных сегментов обеих ВСА, аневризма левой ВСА на широком основании, обращена кзади, размером 8х5 мм, аневризма правой ВСА – 4х5 мм.



**Рис. 2.** При прицельной визуализации III пары черепных нервов (программа FIESTA) правый глазодвигательный нерв (короткая стрелка) не изменен, левый глазодвигательный нерв прилежит к артериальной аневризме коммуникантного сегмента левой ВСА (длинная стрелка).



Как правило, первым проявлением ЦА является САК [9]. Клиническая картина развивается остро, иногда на фоне физического и эмоционального напряжения или после него. Возникает сильная головная боль, на фоне которой происходит кратковременное или длительное угнетение сознания – от умеренного оглушения до комы. В остром периоде нередко возникают психомоторное возбуждение, гипертермия, тахикардия, повышение артериального давления. Неврологическая картина характеризуется развитием менингеального синдрома (ригидность мышц затылка, положительный симптом Кернига, фото- и фонофобия). Подобная типичная клиническая картина САК наблюдается у 72% больных [8].

Неразорвавшиеся ЦА зачастую являются бессимптомными, однако в зависимости от размеров и локализации

могут проявляться возникновением масс-эффекта, приводя к парезу черепных нервов и компрессии ствола головного мозга [10]. Частота глазодвигательных расстройств у больных с ЦА составляет 21,2%. В той или иной степени вовлекаться могут все глазодвигательные нервы – III пара (50%), VI пара (35%), IV пара (15%). Одинаково часто встречаются как нарушения функции одного из глазодвигательных нервов (52%), так и комбинированные нарушения (48%). Нарушения движений глазных яблок носят преимущественно односторонний характер, двусторонние поражения, как правило, отводящего нерва (VI) встречаются редко – у 7,5% пациентов [8]. Учитывая тот факт, что у больных с симптоматическими ЦА нарушения движения глазных яблок не являются редкостью, при остром или подостром развитии глазодвигательных нарушений необходимо включать данную патологию в список заболеваний для дифференциального диагноза наряду с инсультами, объемными образованиями, эндокринными расстройствами и демиелинизирующими заболеваниями.

В данной статье приведены описания собственных клинических наблюдений на примере двух пациентов с аневризмами супраклиноидного отдела ВСА, обратившихся в неврологическое отделение и в дальнейшем направленных для оперативного лечения в профильный стационар.

### Клиническое описание

**Пациент Ш.,** 65 лет, обратился с жалобами на головную боль, опущение верхнего века слева, двоение при взгляде прямо, вниз и вверх, нарушение подвижности левого глазного яблока, отклонение его кнаружи.

Из анамнеза известно, что заболел остро, когда появились интенсивные боли в затылочной области и шее, отмечал повышение систолического артериального давления до 180 мм рт. ст., заметил птоз верхнего века слева. Спустя неделю возникло двоение, что и послужило поводом обращения к врачу.

Анамнез жизни: пациент имеет длительный стаж курения (более 20 лет), страдает гипертонической болезнью III стадии, артериальной гипертензией 3-й степени с риском сердечно-сосудистых осложнений 4-й степени, имеет постоянную форму фибрилляции предсердий, стенозы обеих внутренних сонных артерий (справа – до 65%, слева – до 75%), хроническую обструктивную болезнь легких. За 1 год до возникших жалоб пациент перенес аорто-бедренное шунтирование справа. Кроме того, за 1,5 года до данного обращения развился приступ острой головной боли, сопровождающийся рвотой. Пациент был госпитализирован, выставлен диагноз САК, но от дальнейшего обследования и лечения больной категорически отказался.

В неврологическом статусе был выявлен легкий экзофтальм с обеих сторон, птоз верхнего века слева до середины зрачка, глазные щели D>S, анизокория (зрачки S>D), отсутствие прямой и содружественной реакции левого зрачка на свет, отсутствие движений левого глазного яблока вверх, вниз и кнутри, снижение корнеального рефлекса слева. Нарушений функции мимических мышц, слуха, глотания, фонации и артикуляции выявлено не было. Объем активных и пассивных движений в конечностях, мышечный тонус и мышечная сила соответствовали физиологической норме, сухожильные и периостальные рефлексы не изменены, нарушений чувствительности и расстройств координаторной сферы не выявлено. Менингеальные и патологические стопные знаки отсутствовали.

Таким образом, клиническая симптоматика была представлена симптомами поражения глазодвигательного, блокового и I ветви тройничного нерва слева. Для уточнения этиологии поражения черепных нервов пациенту была выполнена КТ-ангиография и МРТ головного мозга (рис. 1, 2).

На основании полученных результатов исследований выставлен диагноз: зеркальные мешотчатые аневризмы коммуникантных сегментов левой и правой ВСА.

В дальнейшем было проведено оперативное лечение в нейрохирургическом отделении: внутрисосудистая эмболизация аневризмы коммуникантного сегмента ВСА слева, а спустя 6 мес проведена аналогичная операция справа. К сожалению, полностью глазодвигательные функции левого глазного яблока восстановлены не были, но спустя 8 мес двоение значительно уменьшилось, отмечалось увеличение амплитуды движений левого глазного яблока кнаружи, частично регрессировал птоз.

**Пациентка К.,** 63 года, обратилась с жалобами на двоение, опущение верхнего века справа, эпизоды головокружения несистемного характера.

Заболела 1 мес назад, когда после занятий дайвингом и погружений под воду появилось двоение, затем присоединился птоз верхнего века справа.

При неврологическом обследовании выявлен правосторонний офтальмопарез в виде анизокории (зрачки D>S), отсутствия прямой и содружественной реакции зрачка на свет, полного птоза, ограничений движений глазного яблока вверх, вниз, кнутри, легкого экзофтальма. Определялся низкий корнеальный рефлекс справа. Движения правого глазного яблока кнаружи и вниз были сохранены. Симптомов поражения двигательной, чувствительной и координаторной систем выявлено не было, также отсутствовали патологические и менингеальные знаки.

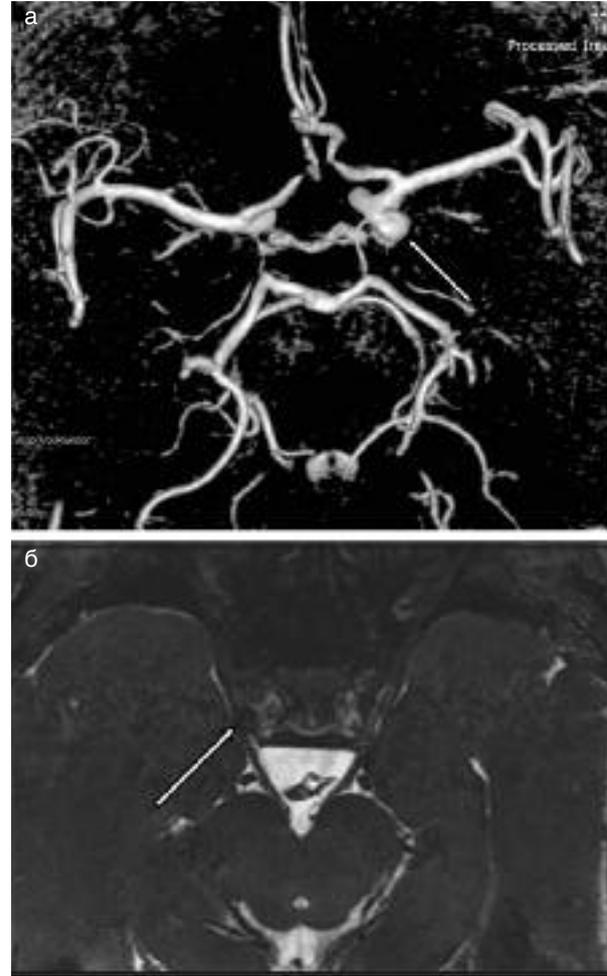
Данные нейровизуализации выявили крупную артериальную аневризму супраклиноидного отдела правой ВСА: мешок аневризмы 8,9×4,9 мм, с узкой шейкой – 1,8 мм, расположена на уровне устья задней соединительной артерии, мешок аневризмы по отношению к шейке обращен назад, вниз и латерально (рис. 3).

Больная была направлена для хирургического лечения в профильное отделение, где проведена внутрисосудистая эмболизация аневризмы. При повторном осмотре через 6 мес были отмечены частичный регресс птоза и увеличение объема движений правого глазного яблока вверх и кнутри.

## Обсуждение

Аневризмы коммуникантного сегмента ВСА – одна из самых частых причин одностороннего офтальмопареза [11]. Односторонний парез глазодвигательных мышц в сочетании с отсутствием реакции зрачка на свет, по мнению ряда авторов, является ранним симптомом, патогномичным для аневризмы [11, 12]. Анатомически парасимпатические волокна, обеспечивающие сужение зрачка, проходят вдоль дорсомедиальной поверхности глазодвигательного нерва, поэтому так легко подвергаются компрессии при росте аневризм задней соединительной артерии ВСА. Однако, если аневризма начинает компримировать глазодвигательный нерв в точке, где парасимпатических волокон нет, функции зрачка могут быть сохранены [13]. В первые часы развития окуломоторных расстройств зрачковая иннервация остается интактной, необходимо осматривать пациента через 24–48 ч, так как расширение зрачка и утрата реакции зрачка на свет при аневризмах возникают отсрочено [14]. Следует иметь в виду, что одной из частых причин офтальмопареза может быть диабетическая невропатия, однако при этом зрачковые функции страдают редко, так как диабетическое ишемическое повреждение затрагивает преимущественно лишь сердцевину нерва, поэтому расположенные по периферии пупилломоторные волокна не страдают [15]. Офтальмопарез, вызванный поражением ядер глазодвигательных нервов на уровне ствола головного мозга, практически никогда не проявляется изолированно, сопровождается глазодвигательными расстройствами с обеих сторон и характеризуется сопутствующими «симптомами по соседству».

**Рис. 3.** Аневризма коммуникантного сегмента правой ВСА (отмечена стрелками) отклоняет латерально правый глазодвигательный нерв. Представлены трехмерная реконструкция МР-ангиографии сосудов головного мозга (а) и прицельное исследование глазодвигательных нервов с использованием программы FIESTA (б).



Поражения внутримозгового корешка глазодвигательного нерва, как правило, сопровождаются альтернирующими симптомами. Поскольку неврологический дефицит в обоих случаях исчерпывался односторонним расстройством глазодвигательных функций, это топически соответствовало инфрануклеарному экстрацеребральному уровню поражения, именно тому участку, где глазодвигательный нерв прободает твердую мозговую оболочку и ложится в наружную стенку пещеристой пазухи снаружи от ВСА, рядом с блоковым нервом (IV пара) и I, II ветвями тройничного нерва пары (V пара) [16]. Это и есть та локализация патологического процесса, при которой возможно вовлечение в процесс всех вышеперечисленных нервов. Патология в области верхней глазничной щели была исключена ввиду сохранной функции отводящего нерва (VI пара), а интактность зрительного нерва (II пара) исключила вариант локализации патологического процесса в области орбиты.

## Заключение

Описанные клинические случаи представляют интерес для своевременного выявления причины офтальмопареза на этапе первичного обращения к специалисту неврологу и раннего определения объема диагностических процедур. Ввиду высокой летальности и инвалидизации пациентов вследствие САК необходимость консультации нейрохирурга, офтальмолога, выполнение КТ, МРТ обязывают невролога, основываясь на данных лишь клинического

осмотра, заподозрив ЦА, направить диагностический процесс в нужное русло.

*Коллектив авторов заявляет об отсутствии конфликта интересов.*

#### Литература/References

1. Keedy A. An overview of intracranial aneurysms. McGill J Med 2006; 9 (2): 141–6. PMC2323531
2. Крылов В.В., Дашьян В.Г., Левченко О.В. и др. Новые технологии в хирургии нетравматических внутричерепных кровоизлияний. Журн. им. Н.В.Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2013; 3: 48–54. / Krylov V.V., Dashyan V.G., Levchenko O.V. i dr. New technologies in surgery of nontraumatic intracranial hemorrhage. Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care". 2013; 3: 48–54. [in Russian]
3. Крылов В.В., Природов А.В., Петриков С.С. Нетравматическое субарахноидальное кровоизлияние: диагностика и лечение. Неврология и Ревматология (Прил. к журн. Consilium Medicum). 2008; 1: 14–8. / Krylov V.V., Prirodov A.V., Petrikov S.S. Non-traumatic subarachnoid hemorrhage: diagnosis and treatment. Neurology and Rheumatology (Suppl. Consilium Medicum). 2008; 1: 14–8. [in Russian]
4. Van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage. Lancet 2007; 369 (9558): 306–18. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60153-6](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60153-6)
5. Schievink WJ. Genetics and aneurysm formation. Neurosurg Clin N Am 1998; 9: 485–95. PMID: 9668181
6. Williams LN, Brown RD Jr. Management of unruptured intracranial aneurysms. Neurol Clin Pract 2013; 3 (2): 99–108. <https://doi.org/10.1212/CPJ.0b013e31828d9f6b>
7. Brown RD, Broderick JP. Unruptured intracranial aneurysms: epidemiology, natural history, management options, and familial screening. Lancet Neurol 2014; 13 (4): 393–404. [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70015-8](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70015-8)
8. Хирургия аневризм головного мозга. Под ред. В.В.Крылова. Т. I. М.: ИП Т.А.Алексева, 2011. / Khirurgiia anevrizm golovnogo mozga. Pod red. V.V.Krylova. T. I. M.: IP T.A.Alekseeva, 2011. [in Russian]
9. Greenberg MS. SAH and aneurysms. In: Greenberg M.S, ed. Handbook of neurosurgery. 5th ed. NY: Thieme Medical, 2000.
10. Connolly ES, Solomon RA. Management of unruptured aneurysms. In: Management of cerebral aneurysms. Eds Le Roux PD, Winn HR, Newell DW. Philadelphia: Saunders, 2004.
11. Leivo S, Hernesniemi J, Luukkonen M et al. Early surgery improves the cure of aneurysm-induced oculomotor palsy. Surg Neurol 1996; 45 (5): 430–4. PMID: 8629242
12. Бразис П.У., Мэсдю Д.К., Биллер Х. Топическая диагностика в клинической неврологии. Пер. с англ. Под общ. ред. О.С.Левина. М.: МЕДпресс-информ, 2014. / Brazis P.U., Mesd'iu D.K., Biller Kh. Topicheskaia diagnostika v klinicheskoi nevrologii. Per. s angl. Pod obshch. red. O.S.Levina. M.: MEDpress-inform, 2014. [in Russian]
13. Motoyama Y, Nonaka J, Hironaka Y et al. Pupil-sparing oculomotor nerve paresis as an early symptom of unruptured internal carotid-posterior communicating artery aneurysms. Neurol Med Chir (Tokyo) 2008; 48: 304–6. PMID: 18654049
14. Kissel JT, Burde RM, Klingele TG et al. Pupil-sparing oculomotor palsies with internal carotid-posterior communicating artery aneurysms. Ann Neurol 1983; 13 (2): 149–54. <http://doi.org/10.1002/ana.410130207>
15. Саpó H, Warren F, Kupersmith MJ. Evolution of oculomotor nerve palsies. J Clin Neuroophthalmol 1992; 12 (1): 21–5. PMID: 1532596
16. Матвеева Т.В. Семиотика поражения черепных нервов с методикой их обследования (учебное пособие). Казань: Слово, 2006. / Matveeva T.V. Semiotika porazheniia cherepnykh nervov s metodikoi ikh obsledovaniia (uchebnoe posobie). Kazan': Slovo, 2006. [in Russian]

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Алексева Татьяна Михайловна** – д-р мед. наук, зав. каф. неврологии и психиатрии Института медицинского образования, зав. НИЛ неврологии НИО неврологии и нейрореабилитации ФГБУ «НМИЦ им. В.А.Алмазова». E-mail: [atmspb@mail.ru](mailto:atmspb@mail.ru)

**Назинкина Юлия Викторовна** – канд. мед. наук, и.о. ст. науч. сотр. лаб. нейровизуализации ФГБУН «ИМЧ им. Н.П.Бехтеревой». E-mail: [nazinkiny@yandex.ru](mailto:nazinkiny@yandex.ru)

**Косачев Виктор Данилович** – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии им. акад. С.Н.Давиденкова ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И.Мечникова». E-mail: [vdkosachev@mail.ru](mailto:vdkosachev@mail.ru)

**Халмурзина Альфия Наильевна** – ассистент каф. неврологии и психиатрии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А.Алмазова». E-mail: [alfiyahalmurzina@gmail.com](mailto:alfiyahalmurzina@gmail.com)

**Крючкова Валентина Викторовна** – аспирант каф. неврологии им. акад. С.Н.Давиденкова ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И.Мечникова». E-mail: [valentina2107@yahoo.com](mailto:valentina2107@yahoo.com)



# Рецидивирующий фасеталгический синдром: анализ клинического случая

О.В.Воробьева<sup>✉</sup>

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

<sup>✉</sup>ovvorobeva@mail.ru

Боль в спине часто рассматривается под диагностической рубрикой «неспецифическая» боль в связи с трудностью идентификации первичного источника боли в обыденной клинической практике. В статье на клиническом примере разбираются подходы к диагностике фасеточного синдрома. Представленный клинический случай демонстрирует возможности успешного комплексного консервативного лечения (базисный препарат Нимесил) рецидивирующего фасеталгического синдрома в условиях первичного поликлинического звена.

**Ключевые слова:** рецидивирующая боль в спине, субдиагноз боли в спине, фасеталгический синдром, Нимесил.

**Для цитирования:** Воробьева О.В. Рецидивирующий фасеталгический синдром: анализ клинического случая. Consilium Medicum. 2018; 20 (2): 106–111. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018\_2.106-111

## Case reports

### Recurrent facetalgia syndrome: clinical case analysis

O.V.Vorob'eva<sup>✉</sup>

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

<sup>✉</sup>ovvorobeva@mail.ru

#### Abstract

Back pain is often regarded as “non-specific” pain that is explained by complicated identification of the primary pain source in everyday clinical practice. In the article approaches to facet syndrome diagnostics are discussed through the clinical case analysis. The presented clinical case demonstrates the capabilities of effective complex conservative treatment (using disease-modifying drug Nimesil) of recurrent facetalgia syndrome in primary health-care facilities.

**Key words:** recurrent, back pain subdiagnosis, facetalgia syndrome, Nimesil.

**For citation:** Vorob'eva O.V. Recurrent facetalgia syndrome: clinical case analysis. Consilium Medicum. 2018; 20 (2): 106–111. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018\_2.106-111

#### История заболевания

Пациентка К. 54 лет, работающая в сфере обслуживания, на протяжении последних 4 лет периодически испытывает боль в пояснице. Обычно боль регрессировала на фоне самостоятельного приема анальгетиков. Настоящий эпизод боли сохраняется около 6–7 нед. Раньше боли локализовались только в области поясницы, преимущественно с правой стороны. В настоящее время боль распространяется на ягодицу и далее на правую ногу по задней поверхности под колено. Боль усиливается в положении стоя.

У пациентки нет социальных или связанных с профессиональной деятельностью проблем. История болезни не содержит «красных флажков». Соматическое состояние без особенностей, страдает гипертонзией, неустановленной давности, эпизодически принимает гипотензивные средства.

#### Оценка болевого паттерна

Поскольку анализ истории заболевания и общее соматическое обследование позволили на первом этапе исключить вторичный характер боли в спине, далее проводилась оценка болевого паттерна для определения этиологических факторов болевого синдрома и прогноза заболевания. Для клинициста полезно стратифицировать больных с мышечно-скелетной болью в спине на группы: с и без иррадиации боли в ногу. Боли, иррадиирующие в конечность, характеризуются большей тяжестью и тенденцией к хроническому течению и, соответственно, требуют более агрессивной терапии. Кроме того, для радикулярной боли, часто приводящей к стойкой утрате трудоспособности, также характерно распространение боли на конечность. Иррадиация боли в конечность, имеющая место у паци-

ентки К., является важным маркером, указывающим как минимум на высокий риск хронизации боли.

Для идентификации субдиагноза боли в спине в первую очередь следует провести оценку болевого синдрома по следующим категориям:

- Локализация.
- Распространение на конечность.
- Тяжесть.
- Дескрипторы.
- Временные характеристики.
- Провоцирующие факторы.
- Облегчающие факторы.

Анализ характеристик болевого синдрома пациентки К. (табл. 1) позволяет предположить, что источником хронической боли являются структуры заднего сегмента позвоночника.

#### Неврологический/ортопедический осмотр

Стандартизированное клиническое обследование поясничного отдела позвоночника имеет решающее значение при диагностике этиологических факторов боли в пояснице. Каждое обследование должно включать осмотр позвоночника, тазобедренных суставов и конечностей с последующим тестированием диапазона активных и пассивных движений, а также пальпацию мышц тазобедренного пояса. В первую очередь оценивают состояние физиологических изгибов позвоночника (увеличение физиологического лордоза, или кифоза, или их сглаженность). Также обращают внимание на асимметрию кожных складок, деформацию или искривление позвоночника, атрофии мышц. В положении сидя с согнутыми до 90° коленями и бедрами оценивается асимметрия таза. Исследование подвижности тазобедренных суставов проводится в поло-

Категория	Индивидуальная характеристика
Локализация	Ипсилатеральная (правосторонняя) локальная боль в области поясницы, распространяющаяся на ногу до колена
Тяжесть	6 баллов по ВАШ
Временные характеристики	Рецидивирующая боль, текущий подострый эпизод боли
Облегчающие боль факторы	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ходьба</li> <li>• Позиция лежа на спине/боку с согнутыми ногами</li> <li>• Флексия позвоночника с опорой на руки или локти</li> </ul>
Провоцирующие боль факторы	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Переход в положение стоя (разгибание поясницы)</li> <li>• Пролонгированное стояние</li> <li>• Ротация</li> </ul>

жении лежа. Врач сгибает бедро и колено пациента до 90° и производит медиальное (30–40°) и латеральное (40–60°) вращение.

Паттерн анталгической походки нужно рассматривать со всех трех позиций. Оцениваются болезненность и симметрия движения. Диапазон активных движений поясничного отдела позвоночника оценивается с учетом состояния пациента. После достижения возможного предела диапазона активного движения врач осторожно пытается продлить движение для оценки диапазона пассивного движения. При оказании давления необходимо проявлять крайнюю осторожность, поскольку это может усугубить симптомы пациента. Чтобы обеспечить движение только в позвоночнике, врач должен сидеть позади пациента и стабилизировать его, положив руки на подвздошные гребни таза. Движение поясничного отдела позвоночника исследуется в трех плоскостях и четырех направлениях:

- Переднее сгибание: 40–60°.
- Разгибание: 20–35°.
- Боковое сгибание (наклон налево и направо): 15–20°.
- Вращение (налево и направо): 3–18°.

Исследователь фиксирует ограничения в движении и/или болезненность. Неврологическое обследование особенно важно при подозрении на радикулярный характер боли. Ошибочно рассматривать любую боль, исходящую из люмбосакрального сегмента и распространяющуюся на конечность, как радикулярную. Для радикулярной боли характерна нейропатическая окраска (стреляющая, похожая на электрическое разражение) в сочетании с парестезиями. Типично распространение боли ниже колена. Об уровне поражения корешка только по иррадиации боли судить нельзя. Лишь сочетание боли с гипестезией в соответствующем дерматоме может служить надежным маркером топирования радикулопатии. Изменения в рефлекторной сфере типичны для поражения корешков L4 и S1. Слабость мышц при дискогенных радикулопатиях обычно бывает легкой.

Результаты обследования пациентки К. по стандартному протоколу суммированы в табл. 2. Ключевой характеристикой, позволяющей с высокой долей вероятности судить об источнике боли, является провокация боли на фоне усиления поясничного лордоза (разгибание, ротация). Действие аксиальных ротаторных и смещающих в переднезаднем и боковых направлениях сил усиливает натяжение суставных капсул межпозвонковых суставов. Дополнительно о межпозвонковых суставах как источнике боли свидетельствует болезненность при глубокой пальпации позвоночных суставов L2–3; L4–5 справа.

Анализ клинической картины и данные осмотра пациентки К. позволяют клинически диагностировать у нее спондилоартроз (фасеточный синдром) на основании совокупности следующих характеристик:

- Рецидивирующая боль в пояснице с тенденцией к «удлинению» эпизодов боли и «разрастанием» болевой зоны.
- Отсутствие симптомов опасности («красных флажков»).

Таблица 2. Данные осмотра пациентки К.

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Усиление боли при ротации, в положении сидя (ограничение ротации в ипсилатеральном боли направлении)</li> <li>• Боль и ограничение размаха движения при выпрямлении позвоночника</li> <li>• Боль и ограничение размаха движения при латеральной флексии</li> <li>• Симптом Ласега – положительный, 30°</li> <li>• Отсутствие патологических неврологических знаков</li> <li>• Болезненность при пальпации паравертебральной зоны справа в области поясницы</li> </ul> |
|--|

- Отсутствие патологических неврологических знаков.
- Усиление боли при разгибании позвоночника.
- Уменьшение при флексии.
- Усиление боли при глубокой пальпации позвоночных суставов L2–3; L4–5 справа.

### Нейровизуализация

Картина магнитно-резонансной томографии (МРТ) поясничного отдела позвоночника пациентки К. не противоречит диагностической концепции. На серии МРТ, взвешенных по T1 и T2, определяются краевые остеофиты по передним и боковым контурам тел L1–S1 позвонков. Снижена высота L4/5 дисков. Медианно-парамедианная левосторонняя протрузия диска Th12/L1 0,2 см, позвоночный канал на уровне пролабирования диска не сужен; просвет корешковых каналов симметричен, не сужен. Парамедианно-фораминальная билатеральная протрузия диска L3/4 0,25 см, канал на уровне пролабирования диска не сужен; просвет корешковых каналов асимметричен, D>S, нерезко сужен слева. Визуализируются признаки спондилоартроза на уровне сегментов L1–S1. Спинальный мозг прослеживается до уровня позвонка L1, имеет обычную конфигурацию и однородную структуру. Заключение: МРТ-картина дистрофических изменений, дорзальных протрузий дисков Th12/L1, L3/4, деформирующего спондилеза сегментов L4–S1, спондилоартроза сегментов L1–S1.

### Клинический диагноз

Верификация спондилоартроза как причины болевого синдрома требует проведения контролируемых интервенционных диагностических методов, таких как блокада медиальной веточки задней ветви спинномозгового нерва или внутрисуставные инъекции местного анестетика под контролем нейровизуализации. Однако использование этих методик лимитировано отсутствием объективных критериев их стандартизации. Обычно диагноз подтверждается при редукции боли в момент экстензии позвоночника на 75% на период действия анестетика. Оба эти метода имеют высокие ложноположительные показатели [1]. Поэтому диагностические блокады не являются широко используемым методом в рутинной клинической практике. Ключом к диагностике фасеталгии (спондилоартроза как причины болевого синдрома) является усиление боли при разгибании позвоночника в сочетании с фокальной болезненностью над суставом при отсутствии симптомов

**Таблица 3. Совокупность наиболее чувствительных критериев фасеточного синдрома**

- Локализованная боль в поясничной области
- Отсутствие корешковых симптомов
- Усиление боли при нажатии на область фасеточного сустава или поперечный отросток
- Боль возникает при разгибании, наклоне в сторону
- Болезненный мышечный спазм в области пораженного сустава
- Боль не иррадирует ниже колена
- Боль уменьшается при флексии
- Положительный эффект от блокады фасеточного сустава
- Радиологические признаки дегенерации фасеточных суставов

«красного флага». Современная диагностика фасеталгии базируется на совокупности критериев (табл. 3), где положительный эффект от блокады фасеточного сустава является лишь одним из возможных критериев.

**Спондилоартроз** (фасеточный синдром) является частной формой остеоартроза, представляющего собой гетерогенную форму заболеваний, различных по клинической картине и исходам, в основе которых лежит поражение всех составляющих элементов сустава – хряща, субхондральной кости, связок, капсулы и периапартулярных мышц. Термин «фасеточный синдром» был предложен в 1933 г. Ghormley и в настоящее время продолжает широко использоваться. Приблизительно в 40% случаев причиной хронической или рецидивирующей боли в спине является спондилоартроз, и с возрастом этот процент увеличивается [2]. Причем при КТ-визуализации наличие и степень выраженности поражения фасеточных суставов, ассоциируемого с болями в спине у пожилых людей, не зависит от социодемографических показателей, факторов соматического здоровья и снижения высоты диска [3].

### Дегенеративные изменения позвоночника и межпозвонокковые (фасеточные) суставы

Подвижность позвоночного столба обеспечивается с помощью разного рода соединений позвонков между собой, главными из которых являются межпозвонокковые диски. Суставные отростки выше- и нижележащего позвонков сочленены между собой дугоотростчатые (межпозвонокковыми) суставами, а остистые и поперечные – связками.

Дугоотростчатые (фасеточные; от франц. *facette* – фасет, малая поверхность) суставы являются обычными синовиальными и покрыты гиалиновым хрящом, имеют вертикальное расположение суставных поверхностей, фиксируются в основном капсулой и связками, которые удерживают суставы при компрессии в физиологическом положении относительно друг друга. Анатомические исследования показали, что синовиальная выстилка суставов имеет складки, которые, напоподобие менисков, выступают в суставную щель и при определенных обстоятельствах могут ущемляться там. Структуры фасеточных суставов богато иннервированы. Суставная капсула, синовиальная оболочка и надкостница фасеток межпозвоноккового сустава снабжены как инкапсулированными нервными окончаниями (тельца Фатера–Пачини), так и свободными окончаниями.

Передние отделы позвоночного столба (передняя продольная связка, тела позвонков, межпозвоночные диски) несут, главным образом, нагрузку по сопротивлению силам тяжести (компрессии), а задние отделы (межпозвонокковые суставы, ножки, поперечные и остистые отростки, пластинка) служат для защиты от аксиальных ротаторных и смещающих в переднезаднем и боковых направлениях сил [4]. Распределение сил тяжести в нормальном позвоночном двигательном сегменте, включающем в себя трехсуставной комплекс, происходит следующим образом: от 70 до 88% приходится на его передние отделы, а от 12 до 30% – на задние, главным образом, межпозвонокковые (фасеточные) суставы, хотя оба отдела позвоночника испытывают на себе нагрузку при воздействии любых сил. В нор-

ме хрящевые поверхности и капсулы межпозвонокковых суставов допускают движения лишь в определенных направлениях и с определенной экскурсией (амплитудой). При этом границы возможных движений в межпозвонокковом суставе заданы межпозвонокковым диском. Уменьшение высоты и объема диска в силу дегенеративных процессов изменяет нейтральное положение соответствующих межпозвонокковых суставов. Вследствие этих процессов обычные движения позвоночника перестают укладываться в физиологический объем экскурсии суставов и могут приводить к натяжению суставных капсул сверх физиологического предела, вызывая боль.

Изменение положения суставных фасеток приводит к перераспределению сил тяжести внутри позвоночного двигательного сегмента с увеличением механической нагрузки на хрящевые поверхности. При поражении дисков весовая нагрузка постепенно переходит на межпозвонокковые суставы, достигая от 47 до 70%. Такая перегрузка суставов ведет к последовательным изменениям в них: синовииту с накоплением синовиальной жидкости между фасетками; эрозии суставного хряща; растягиванию капсулы суставов и подвывихам в них. Продолжающаяся дегенерация, благодаря повторным микротравмам, весовым и ротаторным перегрузкам, ведет к периапартулярному фиброзу и формированию субпериостальных остеофитов, увеличивающих размеры верхних и нижних фасеток, которые приобретают грушевидную форму. В конце концов суставы резко дегенерируют, почти полностью теряют хрящ. Довольно часто этот процесс дегенерации проходит асимметрично, что проявляется неравномерностью нагрузок на фасеточные суставы. Богато обеспеченные чувствительными рецепторами межпозвонокковые суставы являются важным источником боли.

### Патогенетические аспекты

В основе морфологических изменений фасеточных суставов и ассоциированной с ними боли лежат воспалительные реакции, включая синовит, остеохондральный неогенез, воспаление околоуставных мягких тканей. Синовит характеризуется повышенным образованием провоспалительных цитокинов, простагландинов, фактора некроза опухоли, лизосомальных и других ферментов, которые не только поддерживают воспаление в суставе, но и усиливают катаболические процессы в хрящевой и субхондральной костной ткани сустава. Сложная связь взаимодействий цитокинов, ферментов, свободных радикалов и продуктов распада матрикса приводит к уменьшению содержания протеогликанов в матриксе хряща (молекулярный уровень), нарушению архитектоники хряща (макромолекулярный уровень), появлению микротрещин (микроскопический уровень) и истончению и надрывам хряща (макроскопический уровень). Провоспалительные агенты приводят к активации ноцицепторов в капсуле фасеточных суставов, способствуя формированию периферической сенситизации. Хронические воспалительные реакции, ассоциированные с фасетками, индуцируют гипервозбудимость спинальных нейронов и усиливают боль [5, 6]. В настоящее время появляется все больше доказательств участия нейровоспалительного ответа в формировании боли, индуцируемой пораженным суставом. На животных моделях артрита показаны прогрессирующее увеличение воспалительных цитокинов и гипервозбудимость спинальных нейронов [7]. Центральная сенситизация (т.е. аномальный по интенсивности ответ нейронных пулов, ответственных за проведение болевого сигнала, в спинном и головном мозге на нормальный стимул вследствие их высокой возбудимости) поддерживает персистенцию боли, вызывает ее распространение за пределы места первичного повреждения, а также влияет на ее эмоциональные и аффективные аспекты [8]. Считается, что центральная сенситизация ле-

жит в основе увеличения болевой зоны с течением времени у больных с фасеталгией. Один из наиболее изученных механизмов центральной сенситизации связан с aberrантной активацией глии провоспалительными агентами. Речь идет об особом типе воспаления, отличающемся от острого воспаления в ответ на внедрение инфекционного агента или повреждения тканей организма. Это хроническое нейровоспаление иногда называют персистирующим низкоградальным воспалением (persistent, low-grade inflammation). Активация глиальных клеток и нейровоспаление все чаще рассматриваются как одна из основных причин хронической боли в спине и многих из сопровождающих ее синдромов, включая депрессию, усталость, бессонницу [9, 10]. Значительную роль в этих процессах играет основной фермент синтеза простагландинов – циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2) [11]. Синтез ЦОГ-2 в центральной нервной системе (ЦНС) индуцируется периферическими воспалительными реакциями. В ЦНС простагландины усиливают основные компоненты воспалительной гиперчувствительности к боли, влияя на увеличение возбуждения нейронов и снижение ингибиторных реакций.

### Терапия

Стандартные методы лечения поясничного спондилоартроза включают внутрисуставные инъекции стероидов и радиочастотную денервацию медиальной ветви, иннервирующих суставы. Но доказательства, подтверждающие эффективность и безопасность этих методов, противоречивы [1]. Существенными недостатками, ограничивающими широкое использование радиочастотной денервации, являются необходимость использования специальной аппаратуры, нарушение трофики суставов после применения метода и, наконец, рецидивирование боли через 6–12 мес за счет спонтанной реиннервации суставов. Несмотря на высокую чувствительность и специфичность в качестве диагностической процедуры, блокады приносят лишь временный терапевтический эффект. Кроме того, инъекции анестетиков и стероидов в сустав или околоуставную зону в отдельных случаях сопровождаются такими серьезными побочными эффектами, как кровотечение, инфекция. Кохрановский обзор не выявил достаточных доказательств пользы блокад [12]. Однако нельзя исключать, что определенные подгруппы пациентов могут реагировать на определенный вид инъекционной терапии. Клиницисту важно понимать, что показанием к интервенционной терапии является отсутствие удовлетворительного эффекта от консервативной медикаментозной терапии. Начинать лечение следует с консервативной терапии.

С учетом современных патогенетических концепций вектор консервативной терапии должен быть направлен на подавление воспаления, ассоциированного с дегенеративными нарушениями суставного аппарата позвоночника. Ингибирование провоспалительных цитокинов не только купирует болевой синдром, но и за счет уменьшения катаболических процессов суставных структур замедляет дегенеративный каскад. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) рассматриваются как патогенетические препараты 1-й линии. На протяжении последнего десятилетия было выполнено несколько широкомасштабных метаанализов, в том числе Кохрановские обзоры, продемонстрировавших строгие доказательства (1a) превосходства НПВП над плацебо в контроле острой, рецидивирующей и хронической боли в спине (снижение интенсивности боли, восстановление функциональной активности, время полной редукции боли, потребность в дополнительной анальгезии) [13]. Поскольку для купирования рецидивирующей боли, включая фасеточный синдром, НПВП применяются длительное время (как минимум свыше 4 нед), необходимо тщательно взвешивать риски, связанные с лечением: гастропатии и риск развития

кардиоваскулярных осложнений, повышение артериального давления и другие, менее опасные побочные эффекты. Также на выбор препарата оказывает влияние коморбидная соматическая патология.

Наилучшим спектром безопасности в отношении токсического влияния НПВП на желудочно-кишечный тракт обладают селективные ингибиторы ЦОГ-2. Среди этих препаратов широкое использование в России получил нимесулид. Препарат был разработан компанией Helsinn Healthcare в 1980 г. Нимесулид введен в клиническую практику в 1985 г. и в настоящее время зарегистрирован более чем в 50 странах. В 1994 г. окончательно была доказана селективность нимесулида в отношении преимущественного ингибирования ЦОГ-2 при значительно меньшем влиянии на ЦОГ-1, что обеспечивает низкую гастротоксичность препарата. Эта отличительная особенность нимесулида позволила рассматривать его как первый препарат нового класса НПВП – селективных ингибиторов ЦОГ-2. Эндоскопические исследования демонстрируют, что нимесулид значительно менее гастротоксичен, чем традиционные НПВП, у здоровых лиц [14]. Большинство традиционных НПВП по химической структуре представляют собой кислоты, которые повышают проницаемость тонкого кишечника. Это является дополнительным, не связанным с подавлением синтеза простагландинов, механизмом гастропатии [15]. Преимущества ЦОГ-2-селективных препаратов заключаются не только в сохранности эффектов ЦОГ-1, но также в том, что ЦОГ-2-селективные агенты обладают слабыми кислотными свойствами, поэтому они не аккумулируются в слизистой оболочке желудка и кишечника. Нимесулид обладает чрезвычайно слабыми кислотными свойствами, благодаря чему практически не вызывает диспепсии. Оптимальная доза нимесулида – 100 мг 2 раза в день, именно в этом терапевтическом диапазоне препарат демонстрирует высокую эффективность и толерантность.

Проведено несколько исследований, подтверждающих отсутствие гипертензивного эффекта при кратковременном приеме препарата, с соблюдением терапевтических доз (200 мг/сут). Нимесулид может снижать гипотензивный эффект ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов рецепторов ангиотензина II. Поэтому совместный прием этих препаратов следует назначать с осторожностью, особенно для пожилых пациентов. Пациенты должны получать достаточное количество жидкости и тщательно контролировать артериальное давление после начала совместной терапии. При применении терапевтических доз нимесулида преимущественно ингибируется лейкоцитарная ЦОГ-2 при незначительном влиянии на тромбоцитарную ЦОГ-1, что является, по-видимому, обоснованием клинического наблюдения об отсутствии значительного эффекта нимесулида на систему гомеостаза [16]. Важно помнить, что селективные ингибиторы ЦОГ-2 не конкурируют с ацетилсалициловой кислотой за ингибирование тромбоксанов, что позволяет рассматривать эту комбинацию как оптимальную в отношении кардиоваскулярной и гастроинтестинальной безопасности.

Мощный анальгетический эффект нимесулида частично обусловлен дополнительными ЦОГ-независимыми эффектами. Например, нимесулид влияет на продукцию/действие окислительных радикалов и других компонентов нейтрофильной активации, что может усилить противовоспалительный и анальгетический эффект и потенциально редуцировать вероятность гастроинтестинальной ulcerогенности [17]. Уникальным свойством, выделяющим нимесулид из всех НПВП, является его ингибирующее влияние на цитокины. В частности, показано, что нимесулид ингибирует фактор некроза опухоли  $\alpha$ , который участвует в поддержании гипералгезии. Дополнительным преимуществом нимесулида является быстрое развитие анальгетического действия [18]. Кроме того, нимесулид в

спектре своего механизма действия имеет ингибицию интерлейкина-1 $\beta$ , ингибицию апоптоза хондроцитов, подавление активности металлопротеиназ, что позволяет обобщать антиоксидантные свойства препарата.

Эффекты НПВП на метаболизм хрящевой ткани являются спорными. Некоторые НПВП могут ускорять разрушение хряща, тогда как другие могут оказывать хондропротективное действие [19]. Нимесулид *in vitro* снижает синтез матричных металлопротеиназ (ММП), которые запускают протеолитическую деградацию внеклеточного матрикса и играют важную роль в эрозии хряща [20, 21]. Результаты *in vivo* на модели остеоартроза коленного и/или тазобедренного сустава в период острой боли показывают, что нимесулид может влиять на первичные проявления метаболизма внеклеточного матрикса (путем снижения ММП-8) и вторичные проявления, которые приводят к деградации N-телопептида коллагена 2-го типа за счет уменьшения уровня ММП-3 [22]. Эти дополнительные механизмы действия нимесулида обуславливают его высокое протективное действие в отношении хряща, что особенно важно для больных с поражением суставного аппарата позвоночника.

Индивидуально подобранная комбинированная терапия может улучшить анальгезию при одновременном снижении дозы составных веществ, тем самым снижая частоту побочных эффектов. Показано включение в терапию антидепрессантов в случае длительности болевого синдрома свыше 6 нед. Некоторые антидепрессанты, в частности ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина, обладают свойством модулирования боли независимо от эффекта на депрессивное настроение. Все больше доказательств полезности назначения в качестве адъювантной терапии симптоматических препаратов медленного действия (Symptomatic Slow-Acting Drugs in Osteoarthritis – SYSADOA). Эти средства назначаются на длительный срок (6 мес и более), т.е. пациенту необходимо продолжать принимать SYSADOA даже после купирования болевого эпизода и отмены НПВП.

Немедикаментозные методы лечения в обязательном порядке должны включаться в схемы лечения пациентов с фасеталгией. Необходимо побуждать пациента к позитивному изменению жизненного стиля (прекращение курения, контроль массы тела, занятия лечебной физкультурой, ежегодные курсы массажа, владение аутогенной тренировки с умением релаксировать мышцы). Неадаптив-

ное болевое поведение является основным барьером к выздоровлению. Когнитивно-поведенческая терапия используется для модификации неадаптивного ответа на боль. Она основана на том, что мышление и поведение человека могут влиять на симптомы боли, тем самым ускоряя восстановление организма. Терапия фокусируется на смене мыслей о болезни, помогает использовать позитивные способы борьбы с недугом. Пациенты, получающие когнитивно-поведенческую терапию, быстрее возвращаются к профессиональной деятельности, используют меньше медикаментозных средств и испытывают более редкие эпизоды боли в последующем [23].

В представленном клиническом случае пациентке был назначен Нимесил по 100 мг 2 раза в сутки в сочетании с омепразолом 20 мг в день. В качестве адъювантной терапии был использован комплексный препарат из группы SYSADOA, содержащий глюкозамин и хондроитин. Через 2 нед терапии интенсивность боли снизилась на 30% (с 63 до 44 баллов по визуальной аналоговой шкале – ВАШ). Для хронической рецидивирующей боли редукция на 30% рассматривается как субоптимальный ответ на терапию. Поэтому лечение было продолжено и усилено дополнительным назначением антидепрессанта из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (дулоксетин – 60 мг в день). Также пациентке было настоятельно рекомендовано увеличить дневную физическую активность. После 6 нед терапии интенсивность боли снизилась на 60% (23 балла по ВАШ, что соответствует уровню мягкого болевого синдрома) от первоначального уровня. Каких-либо побочных явлений за время терапии пациентка не отмечала. Снижение хронической боли более чем на 50% считается хорошим результатом лечения. Пациентке был отменен Нимесил и предложено продолжить курс SYSADOA и прием дулоксетина. Таким образом, курс Нимесила позволил купировать обострение хронического болевого синдрома. Дополнительно с целью воздействия на «остаточную» боль и профилактики рецидивов боли для пациентки была разработана индивидуальная нелекарственная программа, включающая лечебную гимнастику, модификацию посадки в период профессиональной деятельности, релаксирующий массаж мышц спины.

Представленный клинический случай демонстрирует успешное консервативное ведение рецидивирующего фасеталгического синдрома в условиях поликлинического звена.

**Литература/References**

1. Cohen SP, Raja SN. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of lumbar zygapophysial (facet) joint pain. *Anesthesiology* 2007; 106 (3): 591–614.
2. Manchikanti L, Singh V, Pampati V et al. Evaluation of the relative contributions of various structures in chronic low back pain. *Pain Physician* 2001; 4: 308–16.
3. Suri P, Hunter DJ, Rainville J et al. Presence and Extent of Severe Facet Joint Osteoarthritis Are Associated with Back Pain in Older Adults. *Osteoarthritis Cartilage* 2013; 21 (9): 1199–206. DOI: 10.1016/j.joca.2013.05.013
4. Попелянский Я.Ю., Штульман Д.Р. Болезни нервной системы. Под ред. Н.Н.Яхно, Д.Р.Штульмана. М.: Медицина, 2001; с. 293–316. / Popelianski Iu.Iu., Shtulman D.R. Bolezni nervnoi sistemy. Pod red. N.N.Iakhno, D.R.Shtulmana. M.: Meditsina, 2001; s. 293–316. [in Russian]
5. Lee KE, Davis MB, Winkelstein BA. Capsular ligament involvement in the development of mechanical hyperalgesia after facet joint loading: behavioral and inflammatory outcomes in a rodent model of pain. *J Neurotrauma* 2008; 25: 1383–93.
6. Quinn KP, Dong L, Golder FJ, Winkelstein BA. Neuronal hyperexcitability in the dorsal horn after painful facet joint injury. *Pain* 2010; 151: 414–21.
7. Sagar DR, Staniaszek LE, Okine BN et al. Tonic modulation of spinal hyperexcitability by the endocannabinoid receptor system in a rat model of osteoarthritis pain. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 3666–76.
8. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science* 2000; 288: 1765–9.
9. Walker AK, Kavelaars A, Heijnen CJ, Dantzer R. Neuroinflammation and comorbidity of pain and depression. *Pharmacol Rev* 2014; 66 (1): 80–101.
10. Ji RR, Berta T, Nedergaard M. Glia and pain: is chronic pain a gliopathy? *Pain* 2013; 154 (Suppl. 1): s10-s28.
11. Давыдов ОС. Периферические и центральные механизмы перехода острой боли в хроническую и возможная роль ингибирования циклооксигеназы 2 в предотвращении хронизации болевого синдрома. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016; 8 (2): 10–6. / Davydov OS. Perifericheskie i tsentralnye mekhanizmy perekhoda ostroi boli v khronicheskuiu i vozmozhnaia rol ingibirovaniia tsiklooksigenazy 2 v predotvrashchenii khronizatsii bolevogo sindroma. *Nevrologiia, neiropsikhiatriia, psikhosomatika*. 2016; 8 (2): 10–6. [in Russian]
12. Staal JB, de Bie RA, de Vet HC et al. Injection therapy for subacute and chronic low back pain: an updated Cochrane review. *Spine (Phila Pa 1976)* 2009; 34 (1): 49–9. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3181909558
13. Roelofs PD, Deyo RA, Koes BW et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 1: CD000396.
14. Bjarnason I. Effects of nimesulide and naproxen on the human gastrointestinal tract: a double-blind, crossover study. *Rheumatology* 1999; 38 (Suppl. 1): 24–32.
15. Bjarnason I, Thjodleifsson B. Gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs: the effect of nimesulide compared with naproxen on the human gastrointestinal tract. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38 (Suppl. 1): 24–32.
16. Marbet GA, Yasikoff Strub ML, Macciocci A et al. The effect of nimesulide versus placebo on hemostasis in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54: 383–7.
17. Rainsford KD. Relationship of nimesulide safety to its pharmacokinetics: assessment of adverse reactions. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38 (Suppl. 1): 4–10.
18. Rainsford KD. Nimesulide – a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus. *Curr Med Res Opin* 2006; 22 (6): 1161–70.
19. Brandt KD. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on chondrocyte metabolism in vitro and in vivo. *Am J Med* 1987; 83: 29–34.
20. Barracchini A, Franceschini N, Amicosante G et al. Can Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs Act as Metalloproteinase Modulators? An In vitro Study of inhibition of Collagenase Activity. *J Pharm Pharmacol* 1998; 50: 1417–23.
21. Pelletier JP, Martel-Pelletier J. Effects of Nimesulide and Naproxen on the Degradation and Metalloprotease Synthesis of Human Osteoarthritic Cartilage. *Drugs* 1993; 46 (Suppl. 1): 34–9.
22. Kullich WC, Niksic F, Clein G. Effect of nimesulide on metalloproteinases and matrix degradation in osteoarthritis: A pilot clinical study. *IJCP Supplement* 128 July 2002; p. 4–29.
23. Mayer J, Mooney V, Dagenais S. Evidence-informed management of chronic low back pain with lumbar extensor strengthening exercises. *Spine J* 2008; 8 (1): 96–113.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ**

Воробьева Ольга Владимировна – д-р мед. наук, проф. ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: ovvorobeva@mail.ru

# Перспективы применения гопантеновой кислоты в психиатрической практике

Ю.В.Быков<sup>✉1</sup>, Р.А.Беккер<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России. 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310;

<sup>2</sup>Университет им. Давида Бен-Гуриона в Негеве. 8410501, Израиль, Беер-Шева

✉yubykov@gmail.com

Гопантеновая кислота – это вещество, соединяющее в себе нейрохимические и фармакологические свойства одновременно  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (ГАМК) и пантотеновой кислоты и являющееся их прекурсором и аналогом, но, в отличие от обоих веществ, хорошо проникающим через гематоэнцефалический барьер. Благодаря этому гопантеновая кислота оказывает влияние как на ГАМКергические системы мозга, так и на системы, зависящие от участия пантотената и его производных (коэнзима А и ацетил-КоА), в частности, все основные нейромедиаторные системы (дофаминергическую, норадренергическую, серотонинергическую, холинергическую, глутаматергическую), на обмен холестерина и фосфолипидов и др. Гопантеновая кислота обладает широким спектром терапевтической активности, особенно нейропротективным, нейротрофическим, нейрометаболическим, ноотропным (прокогнитивным), антидепрессивным, анксиолитическим, умеренным антипсихотическим, антинегативным и анальгетическим эффектами, способностью уменьшать экстрапирамидные побочные эффекты антипсихотиков. В данной статье мы подробно рассматриваем доказательную базу для применения гопантеновой кислоты при различных психических заболеваниях как у взрослых, так и в детской и подростковой, а также геронтопсихиатрии. Во взрослой психиатрической практике препараты гопантеновой кислоты успешно применяются при таких патологиях, как: астенические расстройства, когнитивные нарушения, тревожные и депрессивные расстройства, а также при шизофрении, коррекции побочных эффектов психофармакотерапии. В детской психиатрической практике препараты гопантеновой кислоты применяются при синдроме дефицита внимания с гиперактивностью и без, расстройствах аутистического спектра, задержке психического развития. Одним из наиболее часто применяемых в практике препаратов гопантеновой кислоты является Пантокальцин производства АО «Валента Фарм».

**Ключевые слова:** гопантеновая кислота, гопантенат кальция, Пантокальцин, пантотеновая кислота,  $\gamma$ -аминомасляная кислота, коэнзим А, ацетил-КоА, тревожные расстройства, депрессивные расстройства, когнитивные нарушения, астенические состояния, шизофрения, экстрапирамидный синдром, поздние дискинезии, синдром дефицита внимания, расстройства аутистического спектра.

**Для цитирования:** Быков Ю.В., Беккер Р.А. Перспективы применения гопантеновой кислоты в психиатрической практике. Consilium Medicum. 2018; 20 (2): 112–123. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.2.112-123

## Review

### Hopantenic acid: perspectives for its use in psychiatry

Yu.V.Bykov<sup>✉1</sup>, R.A.Bekker<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Stavropol State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 355017, Russian Federation, Stavropol, ul. Mira, d. 310;

<sup>2</sup>David Ben-Gurion University in Negev. 8410501, Israel, Be'er-Sheva

✉yubykov@gmail.com

#### Abstract

Hopantenic acid is a substance that combines the neurochemical and pharmacological properties of both GABA and pantothenic acid. It acts as a precursor and analogue of both of them. But in contrast to both GABA and pantothenic acid, hopantenic acid readily crosses the blood-brain barrier. Due to that, it affects both the GABAergic systems of the brain and the systems that depend on the participation of pantothenate and its derivatives (coenzyme A and acetyl-CoA). Through its action on coenzyme A and acetyl-CoA system, it influences all the main neurotransmitter systems (dopaminergic, noradrenergic, serotonergic, cholinergic, glutamatergic), the metabolism of cholesterol and phospholipids, antioxidant systems and alike. Hopantenic acid has a wide spectrum of therapeutic activity. It has neuroprotective, neurotrophic, neurometabolic, nootropic (procognitive), antidepressant, anxiolytic, moderate antipsychotic, antinegative and analgesic effects, and also has the ability to reduce the extrapyramidal side effects of antipsychotics. In this article, we consider in detail the evidence base for the use of hopantenic acid in various mental illnesses, both in adults and in children and adolescents and in geriatric psychiatry. In adult psychiatric practice drugs hopantenic acid have been successfully used under such conditions as asthenic disorders, cognitive disorders, anxiety and depressive disorders, schizophrenia, correction of side effects of pharmacotherapy. In child psychiatric practice hopantenic acid drugs used in attention deficit disorder with and without hyperactivity, autism spectrum disorders, delay of mental development. One of the most commonly used in the practice of drugs hopantenic acid is Pantocalcin production of Valenta Pharm.

**Key words:** hopantenic acid, calcium hopantenate, Pantocalcin, pantothenic acid, GABA, coenzyme A, acetyl-CoA, anxiety disorders, depressive disorders, cognitive problems, asthenia, schizophrenia, EPS, tardive dyskinesia, ADHD, autistic spectrum disorders.

**For citation:** Bykov Yu.V., Bekker R.A. Hopantenic acid: perspectives for its use in psychiatry. Consilium Medicum. 2018; 20 (2): 112–123. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.2.112-123

В данной статье подробно рассмотрена доказательная база, дающая основания к широкому использованию гопантеновой кислоты у групп пациентов: с астеническими расстройствами различного генеза (органического, невротического, смешанного), когнитивными нарушениями (КН) различной степени тяжести (при цереброваскулярной патологии, сахарном диабете – СД), тревожной и депрессивной патологией, расстройствами шизофренического спектра (РШС). Отдельно показана эффективность препаратов гопантеновой кислоты у детей и подростков.

Освещена доказательная база гопантеновой кислоты при таких психических патологиях детского возраста, как: синдром дефицита внимания с гиперактивностью и без, расстройства аутистического спектра (РАС), КН различного генеза, задержка психического развития. Одним из наиболее известных и широко применяемых в медицинской практике препаратов гопантеновой кислоты является Пантокальцин производства АО «Валента Фарм», выпускаемый в таблетках в дозировках 250 и 500 мг в упаковках по 50 таблеток.

## Введение

### Исторические сведения

С конца 1950-х годов, когда стало известно о роли  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (ГАМК) в центральной нервной системе (ЦНС) в качестве основного тормозящего нейромедиатора, о ее противотревожных, нейропротективных, антидепрессивных, ноотропных (прокогнитивных), противосудорожных, снотворно-седативных, миорелаксирующих и других ценных терапевтических свойствах, ученые и врачи-практики стали предпринимать попытки ее практического применения. Однако при этом оказалось, что сама ГАМК при приеме внутрь или введении в вену довольно плохо проникает сквозь гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и поэтому оказывает достаточно слабый лечебный эффект (S.Stahl, 2013).

Это вынудило специалистов искать пути доставки ГАМК в мозг в виде пролекарств, метаболизирующихся в ГАМК непосредственно в ЦНС, или же пути непрямого влияния на ГАМКергическую нейротрансмиссию при помощи препаратов, имитирующих воздействие ГАМК на ГАМК-рецепторы (ГАМК<sub>A</sub> или ГАМК<sub>B</sub>). Так появились интересные и терапевтически ценные ГАМКергические препараты –  $\gamma$ -оксимасляная кислота, Пикамилон (никотиноил-ГАМК), фенибут (фенил-ГАМК) и баклофен (хлорфенил-ГАМК) [S.Stahl, 2013], а также габапентин и затем прегабалин (S.Stahl, 2013) и являющаяся предметом рассмотрения в настоящем обзоре гопантеновая кислота (соединение ГАМК с пантотеновой кислотой) [В.И.Бородин, Е.В.Джинчарадзе, 2006; О.А.Громова и соавт., 2015].

С другой стороны, также было достаточно давно известно о потенциальной терапевтической ценности для психиатрической практики пантотеновой кислоты, которая является необходимым для организма витамином B<sub>5</sub> и прекурсором коэнзима А (КоА) и ацетил-КоА. Она оказывает мощное антиоксидантное и нейропротективное действие при введении в желудочки мозга экспериментальных животных. Это действие, как предполагается, лежит в основе ее прокогнитивного (ноотропного), антидепрессивного и анксиолитического эффекта. Опять-таки, одним из важных недостатков пантотеновой кислоты является ее слабое проникновение через ГЭБ при приеме внутрь, внутримышечном или внутривенном введении. Ряд производных пантотеновой кислоты, соединенных с аминокислотами и лучше проникающих через ГЭБ, например пантетин (соединение пантотеновой кислоты с цистеамином), оказывают выраженное антидепрессивное, анксиолитическое и прокогнитивное (ноотропное) действие и в экспериментах на животных, и в клинической практике (L.Vécsei и соавт., 2014).

Все сказанное создало теоретические предпосылки для того, чтобы попытаться соединить в одной молекуле потенциальные терапевтические преимущества аналогов ГАМК и пантотеновой кислоты в надежде создать препарат, который будет хорошо проникать через ГЭБ и оказывать комплексное положительное действие как на ГАМКергическую систему мозга, так и на те биохимические системы, на которые воздействует пантотеновая кислота. Именно это и было осуществлено в 1969 г. советскими учеными В.М.Копелевичем и В.И.Гунаром, впервые синтезировавшими кальциевую соль D(+)-пантотенил-ГАМК, или, иначе говоря, кальциевую соль D(+)-гомопантотеновой кислоты (В.И.Бородин, Е.В.Джинчарадзе, 2006; О.А.Громова и соавт., 2015). Это соединение обладает сходными одновременно и с ГАМК, и с пантотеновой кислотой нейротропными свойствами, но, в отличие от обеих, хорошо проходит ГЭБ (В.И.Бородин, Е.В.Джинчарадзе, 2006; О.А.Громова и соавт., 2015).

### Механизм действия

Показано, что антидепрессивное, анксиолитическое и прокогнитивное действие проникающих через ГЭБ анало-

гов пантотеновой кислоты основывается на (L.Vécsei и соавт., 2014):

- снижении биосинтеза стрессового нейропептида соматостатина;
- торможении кинуренинового пути катаболизма L-триптофана и уменьшении образования нейротоксичных метаболитов кинуренинового пути, таких как кинуреновая кислота;
- уменьшении вызванной кинурениновыми метаболитами NMDA-опосредованной эксайтотоксичности и оксидативного стресса;
- нейропротективным, антиоксидантным и противовоспалительным действием в ЦНС.

Аналоги пантотеновой кислоты также оказывают выраженное положительное влияние на биосинтез и катаболизм моноаминов. Это приводит к повышению содержания в ЦНС дофамина, норадреналина и серотонина. Данные свойства могут лежать в основе антидепрессивного и анксиолитического действия аналогов пантотеновой кислоты по аналогии с моноаминергическими антидепрессантами (АД). Они дозозависимы и усиливаются при длительном приеме (L.Vécsei и соавт., 1989, а; b; c; 1990, а; b).

Кроме того, проникающие через ГЭБ аналоги пантотеновой кислоты повышают содержание в ЦНС КоА и ацетил-КоА, а также образование мозгового нейротрофического фактора (brain-derived neurotrophic factor – BDNF). Предполагается, что это тоже является одним из важных механизмов их антидепрессивного, анксиолитического, нейропротективного и прокогнитивного (ноотропного) действия (S.Tsai, 2006; C.Shieh и соавт., 2008). Аналоги пантотеновой кислоты снижают секрецию пролактина и вазопрессина (тоже являющихся стрессовыми гормонами и способных оказывать депрессогенное и анксиогенное действие) и повышают секрецию окситоцина, оказывающего анксиолитическое, антидепрессивное и антистрессовое воздействие (G.Ong и соавт., 1990). Показано также, что аналоги пантотеновой кислоты повышают содержание в крови соматотропного гормона (гормона роста), а их влияние на уровень адренокортикотропного гормона и кортизола в крови зависит от предшествующего функционального состояния коры надпочечников: повышения секреции при истощении надпочечникового резерва, снижения при гиперкортизолемии. Это тоже может лежать в основе их антидепрессивного и анксиолитического действия (M.Sellini и соавт., 1987).

Определенное значение в механизмах нейропротективного, прокогнитивного (ноотропного) и антидепрессивного действия аналогов пантотеновой кислоты имеет также их способность нормализовывать липидный спектр крови, понижать общий уровень холестерина и триглицеридов в крови, снижать содержание цистина и гомоцистеина, улучшать метаболизм глюкозы и чувствительность ЦНС и периферических тканей к инсулину. Между тем гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия и дислипидемия, а также гипергомоцистеинемия, нарушение чувствительности ЦНС и периферических тканей к инсулину часто встречаются при психических заболеваниях, в частности депрессиях, тревожных состояниях, шизофрении. Важна также способность аналогов пантотеновой кислоты тормозить перекисное окисление липидов, изменять соотношение холестерин/фосфолипиды в мембранах клеток и липидных рафтах рецепторов в пользу фосфолипидов. Это приводит к повышению пластичности и текучести мембран клеток и их устойчивости к вредным воздействиям (S.Stahl, 2013).

По своей химической структуре гопантеновая кислота может рассматриваться как высший гомолог D(+)-пантотеновой кислоты (дополненный одной группой CH<sub>2</sub>), соединенный с остатком ГАМК (В.И.Бородин, Е.В.Джинчарадзе, 2006; К.В.Воронкова, А.С.Петрухин, 2011; О.А.Громова и соавт., 2015).

Основной механизм действия гопантеновой кислоты связывают с прямым ее воздействием на ГАМК-рецептор и связанный с ним канал для ионов хлора и усилением под ее влиянием ГАМКергических тормозных процессов (В.И.Бородин, Е.В.Джинчарадзе, 2006). Благодаря наличию остатка D(+)-пантотеновой кислоты, гопантеновая кислота также воздействует и на другие ведущие нейромедиаторные системы мозга: дофаминергическую, норадренергическую, серотонинергическую, холинергическую, а также глутаматергическую (В.И.Бородин, Е.В.Джинчарадзе, 2006). Гопантеновая кислота повышает биосинтез РНК и белков, эффективность утилизации глюкозы и синтеза аденозинтрифосфата (АТФ). Кроме того, гопантеновая кислота оказывает гипохолестеринемическое и гиполлипидемическое действие (снижает уровень холестерина,  $\beta$ -липопротеидов и триглицеридов в крови, способствует улучшению соотношения липидных фракций крови) [В.И.Бородин, Е.В.Джинчарадзе, 2006].

Нейропротекторные, нейротрофические и прокогнитивные свойства гопантеновой кислоты обусловлены ее нейрометаболическим и антиоксидантным действием, повышением устойчивости ЦНС к гипоксии, способностью увеличивать секрецию BDNF, а также умеренным седативным и анксиолитическим действием. Кроме того, гопантеновая кислота оказывает умеренное антипсихотическое, противосудорожное, антидепрессивное, антиагрессивное и аналегирующее действие (В.И.Бородин, Е.В.Джинчарадзе, 2006; К.В.Воронкова, А.С.Петрухин, 2011; О.А.Громова и соавт., 2015).

Седативное, анксиолитическое и миорелаксирующее действие гопантеновой кислоты в экспериментах на животных проявляется снижением спонтанной двигательной активности, уменьшением вызванной амфетамином гиперактивности, в расслаблении мышц и снижении уровня тревожности экспериментальных животных в тестах на тревогу (plus maze test, open field test), а также в пролонгации действия барбитуратов (В.И.Бородин, Е.В.Джинчарадзе, 2006; К.В.Воронкова, А.С.Петрухин, 2011).

Благодаря своему косвенному дофаминергическому и норадренергическому действию гопантеновая кислота оказывает положительное действие при синдроме дефицита внимания с гиперактивностью или без нее (СДВ/СДВГ): уменьшает двигательную гиперактивность, способствует упорядочению поведения, улучшению концентрации внимания. Кроме того, благодаря этим же свойствам гопантеновая кислота одновременно с седативным проявляет мягкое стимулирующее, психоэнергизирующее действие, положительно влияет на умственную и физическую работоспособность, не вызывая при этом чрезмерной активации ЦНС (Л.Ю.Моргунов, 2014).

Гопантеновая кислота увеличивает биосинтез ацетилхолина и его содержание в ЦНС. Значительнее всего повышается его содержание в коре больших полушарий. Одновременно гопантеновая кислота повышает содержание в ЦНС дофамина, преимущественно в базальных ганглиях (Н.Н.Заваденко, Н.Ю.Суворонова, 2004). Благодаря этому гопантеновая кислота оказывает положительное влияние на различные когнитивные функции, такие как концентрация внимания, память, развитие речи, тонкая координация движений, управляющие и исполнительные функции, самоконтроль поведения (Н.Ю.Суворонова, 2017). Ниже мы подробно рассмотрим имеющуюся доказательную базу для применения препаратов гопантеновой кислоты в психиатрической практике, отдельно у взрослых и в детской, а также подростковой психиатрии.

## **Гопантеновая кислота в психиатрии у взрослых**

### ***Астенические расстройства различного генеза***

Астения – это неспецифический синдром или симптомокомплекс. Она может являться симптомом множества

различных заболеваний, как психических (например, часто наблюдается при депрессивных, тревожных состояниях, РШС), так и соматических. Астения может также наблюдаться в период реконвалесценции (выздоровления) от различных интеркуррентных соматических заболеваний или может быть остаточным проявлением депрессивного, психотического или тревожного состояния после купирования основных его симптомов (S.Stahl, 2013).

Возникновение психической и физической астении связывают с истощением энергетических резервов ЦНС и скелетных мышц, снижением или истощением функциональных резервов коры и мозгового слоя надпочечников, уменьшением содержания в ЦНС ряда нейромедиаторов (прежде всего таких в наибольшей степени ответственных за уровень бодрствования, энергии, сил, концентрацию внимания, мотивацию, как дофамин и норадреналин, в меньшей мере серотонин, гистамин, ацетилхолин) в результате длительного истощающего воздействия физиологического или психоэмоционального стресса, тревоги, депрессии, возбуждения при психозе и др. Астении связывают также с иммунологическими нарушениями, в частности с хроническим вялотекущим, низкоинтенсивным воспалением и повышенным уровнем воспалительных цитокинов в крови. В связи с этим для лечения астенических состояний пытаются с различным успехом применять препараты ноотропного и нейрометаболического действия, адаптогенные препараты, витамины и микроэлементы, иммуномодуляторы, противовоспалительные препараты (например, ингибиторы циклооксигеназы типа 2, миноциклин), пробиотики, психостимуляторы (ПС). С учетом того, что в основе патогенеза астенических состояний чаще всего лежат длительный стресс, депрессия или тревога либо их остаточные явления, пытаются применять также АД или анксиолитики (S.Stahl, 2013).

В свете всего сказанного неудивительно, что внимание специалистов, занимающихся лечением астенических состояний различного генеза, привлекла гопантеновая кислота как препарат, обладающий одновременно ноотропными, нейрометаболическими, активирующими (психоэнергизирующими) и легкими антидепрессивными и противотревожными свойствами, а также адаптогеноподобным нормализующим действием на функцию коры надпочечников, обусловленным остатком пантотеновой кислоты.

Так, в частности, в российском рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) 2009 г. изучали эффективность гопантената кальция в сопоставлении с плацебо у больных с астеническими состояниями органического, невротического (тревожного или субдепрессивного) или смешанного генеза. Исследование проводилось в течение 6 нед. Гопантенат кальция применялся в гибких дозах – от 900 до 2100 мг/сут. Авторы показали, что гопантенат кальция статистически достоверно превосходит плацебо по эффективности устранения симптомов астении. Помимо уменьшения астенической симптоматики под влиянием гопантената кальция авторы также наблюдали снижение общего уровня тревожности, уменьшение вегетативных проявлений тревоги (анксиолитическое и вегетостабилизирующее действие), повышение уровня энергии, активности (активирующее, психоэнергизирующее действие), субъективное и объективное улучшение сна и когнитивного функционирования, памяти, концентрации внимания больных по сравнению с плацебо (Л.С.Канаева и соавт., 2009). Авторы отметили, что терапевтический эффект гопантената кальция наступал быстро: отличия от плацебо становились статистически значимыми спустя 2 нед от начала терапии (Л.С.Канаева и соавт., 2009).

В другом российском РКИ 2012 г. по изучению эффективности гопантената кальция в сравнении с плацебо у больных с психогенными (невротическими), органическими или смешанного генеза астеническими состояниями

также было показано, что гопантенат кальция как в D-форме, так и в форме рацемата оказывает достоверно более выраженный антиастенический, анксиолитический, вегетостабилизирующий, активизирующий (психоэнергизирующий) и прокогнитивный (ноотропный) эффект у этих больных по сравнению с плацебо. Авторами также было отмечено, что как D-гопантенат кальция, так и рацемат (D,L-гопантенат) уменьшает раздражительность и импульсивность астенизированных больных, что приводит к улучшению межличностных отношений. Вместе с повышением работоспособности и общего уровня активности, улучшением памяти, концентрации внимания и когнитивного функционирования, снижением тревожности это способствует улучшению социальной адаптации больных с астеническими состояниями (Г.М.Дюкова, 2012).

В другом открытом исследовании российских авторов показано, что гопантенат кальция может быть эффективным и безопасным средством лечения астенических состояний у больных с эпилепсией. При этом гопантенат кальция в отличие от некоторых других средств, применяемых для лечения астенических состояний, не снижает порога судорожной готовности, не уменьшает эффективности противосудорожной терапии, а, напротив, повышает ее, улучшает, а не ухудшает качество ремиссии эпилепсии. Гопантенат кальция хорошо переносится больными с эпилепсией и попутно с устранением или уменьшением астенической симптоматики устраняет или уменьшает также свойственные эпилепсии специфические КН (Т.А.Рогачева, Л.А.Краснослободцева, 2011).

#### **Когнитивные нарушения**

Прокогнитивное (ноотропное) действие как ГАМК, так и пантотеновой кислоты и, соответственно, гопантеновой кислоты как проникающего через ГЭБ прекурсора и аналога их обеих уже описывалось ранее, в разделе о механизмах действия гопантеновой кислоты. Это дало основание попытаться применять гопантеновую кислоту в качестве средства коррекции КН различного генеза.

Так, в частности, в российском открытом исследовании 2009 г. изучали эффективность и безопасность гопантеноата кальция в высоких дозах (1000 мг 3 раза в сутки, или 3000 мг/сут) при КН легкой, умеренной или средней степени выраженности, возникающих на фоне различной церебральной сосудистой патологии (атеросклероз сосудов головного мозга, гипертензивная энцефалопатия). Исследование проводилось в течение 8 нед. Авторы сделали вывод, что гопантенат кальция в указанных дозах эффективен и безопасен в коррекции КН сосудистого генеза, по крайней мере при их небольшой или умеренной выраженности, и способствует улучшению концентрации внимания и памяти, процессов запоминания и воспроизведения, как по субъективным оценкам больных, так и по объективным психометрическим тестам (Н.А.Михайлова и соавт., 2009).

В другом российском открытом сравнительном исследовании 2010 г. изучали эффективность и безопасность гопантеноата кальция в сопоставлении с другими ноотропами при КН легкой, умеренной и средней степени выраженности, возникающих на фоне СД и связанных с ним метаболических поражений ЦНС (диабетической энцефалопатии) или церебральных сосудов (диабетической церебральной ангиопатии). В этом исследовании гопантенат кальция оказался эффективнее других ноотропов в качестве средства коррекции КН на фоне СД, как в отношении редукации собственно КН, так и в отношении редукации сопутствующих астенических, тревожных и легких субдепрессивных проявлений (В.В.Собенникова и соавт., 2010).

Эти данные подтвердились в другом, более позднем (2014 г.), открытом российском исследовании, также посвященном изучению эффективности гопантеноата каль-

ция при КН на фоне СД и связанных с СД диабетической энцефалопатии и/или диабетической церебральной ангиопатии. Автор констатировал, что гопантенат кальция благодаря своим выраженным прокогнитивным (ноотропным), нейрометаболическим, нейропротективным и нейротрофическим свойствам высокоэффективен в коррекции КН, возникающих на фоне СД и его церебральных осложнений (Л.Ю.Моргунов, 2014).

В другом открытом российском исследовании 2016 г. изучали эффективность гопантеноата кальция при КН на фоне артериальной гипертензии (АГ) и связанной с ней гипертензивной энцефалопатии. Авторы показали, что под влиянием препарата Пантокальцин у больных АГ и гипертензивной энцефалопатией улучшаются способность к обучению, память (запоминание и воспроизведение информации), концентрация внимания, умственная продуктивность, реже возникают головные боли. Кроме того, авторы отметили одновременное мягкое активирующее (психоэнергизирующее) и мягкое анксиолитическое действие препарата Пантокальцин, притом без выраженного седативного эффекта (А.К.Кайрбеков, 2016).

#### **Тревожные расстройства**

Анксиолитическое действие гопантеновой кислоты как производного ГАМК дает основания применять ее в составе комплексной терапии различных тревожных расстройств. Так, в частности, в российском открытом проспективном исследовании 2010 г. изучали эффективность гопантеноата кальция в средней дозе 900 мг/сут в комплексной терапии посттравматического стрессового расстройства умеренной, средней или тяжелой степени у ветеранов боевых действий, перенесших закрытые черепно-мозговые травмы и страдающих вследствие этого хроническими болевыми синдромами различной локализации, преимущественно хроническими головными болями напряжения. Авторы показали, что применение гопантеноата кальция приводит к снижению уровня тревожности, уменьшению таких проявлений посттравматического стрессового расстройства, как ночные кошмары, нарушения сна, гипервозбудимость ЦНС, раздражительность. Одновременно наблюдались улучшение памяти, концентрации внимания, когнитивных функций, снижение проявлений хронических болевых синдромов и, в частности, хронических головных болей напряжения, улучшение общего качества жизни больных по сравнению с пациентами, получавшими только стандартную терапию (А.И.Пальцев и соавт., 2010).

#### **Депрессивные и тревожно-депрессивные расстройства**

Как уже упоминалось в разделе о механизмах действия гопантеновой кислоты, она повышает содержание КоА и ацетил-КоА в ЦНС, обладает антиоксидантными, антигипоксическими, нейропротективными и нейротрофическими свойствами, повышает содержание в ЦНС ряда нейромедиаторов, в частности дофамина, серотонина, норадреналина и ацетилхолина, повышает биосинтез и секрецию BDNF, NGF и других факторов роста нервных клеток и оказывает антидепрессивное и противотревожное действие как в экспериментах на животных, так и в клинике. С другой стороны, известно, что депрессивные и тревожно-депрессивные состояния сопровождаются также снижением концентрации ГАМК в ЦНС и плазме крови, а также нарушениями в работе ГАМКергической системы, а некоторые ГАМКергические препараты могут оказывать наряду с противотревожным и нейропротективным отчетливое антидепрессивное действие (Ю.В.Быков и соавт., 2013). Это делает применение гопантеновой кислоты в составе комплексной терапии депрессивных и тревожно-депрессивных состояний патогенетически обоснованным как со стороны влияния на биохимические процессы, в которых уча-

ствуется пантотенат, так и со стороны влияния на ГАМКергические системы мозга (Ю.В.Быков и соавт., 2013).

Действительно, в ряде клинических исследований, проведенных в России с 2009 по 2016 г., показаны эффективность и безопасность применения гопантената кальция в качестве адьювантного препарата в составе комплексной терапии депрессивных и тревожно-депрессивных состояний и его способность потенцировать АД при совместном с ними назначении (В.Э.Медведев и соавт., 2009; Л.С.Канаева и соавт., 2009; С.Н.Дума, 2010; Е.А.Катунина и соавт., 2010; И.Е.Повереннова и соавт., 2010; В.Н.Шишкова, Л.И.Зотова, 2015; А.П.Баранов и соавт., 2016). Весьма важны также хорошая переносимость гопантената кальция, малое количество побочных эффектов (ПЭ) у этого препарата, в том числе отсутствие у него кардиологических ПЭ, свойственных, например, трициклическим АД или АД группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина, а также его способность корректировать некоторые ПЭ от АД, такие как вялость, апатия, утомляемость. Это позволяет широко применять гопантенат кальция при депрессивных и тревожно-депрессивных состояниях в общесоматической практике, например в кардиологии (В.Э.Медведев и соавт., 2009; Л.С.Канаева и соавт., 2009; С.Н.Дума, 2010; Е.А.Катунина и соавт., 2010; И.Е.Повереннова и соавт., 2010; В.Н.Шишкова, Л.И.Зотова, 2015; А.П.Баранов и соавт., 2016).

Так, в частности, в открытом проспективном исследовании российских авторов 2011 г. изучали эффективность и безопасность гопантената кальция в составе комплексной терапии у больных АГ, страдающих астеническими (соматогенная астения или неврастения), тревожными, депрессивными или смешанными тревожно-депрессивными расстройствами, развившимися на фоне АГ. Авторами показано, что гопантенат кальция в этой группе больных оказывает выраженное антиастеническое, активирующее (психоэнергизирующее), противотревожное и умеренное антидепрессивное действие. Терапевтический эффект в этом исследовании наступал быстро, уже к концу 1-й недели лечения. Кроме того, авторами отмечены выраженное вегетостабилизирующее действие гопантената кальция, тенденция к нормализации артериального давления и показателей церебральной гемодинамики под его влиянием (А.В.Епифанов, В.Э.Медведев, 2011). Препарат хорошо переносился и был безопасен у больных АГ (А.В.Епифанов, В.Э.Медведев, 2011).

В другом открытом проспективном исследовании 2012 г. группа российских авторов изучала эффективность и безопасность гопантената кальция в комплексном лечении или профилактике возникновения тревожных и депрессивных расстройств у больных, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС) и перенесших острый коронарный синдром в виде острого инфаркта миокарда или обострения ИБС (нестабильной стенокардии), в сравнении с пациентами, получающими только стандартную терапию. В группу активного лечения вошел 61 пациент с ИБС, из них 31 – с сопутствующими тревожными, депрессивными и/или соматоформными расстройствами и 30 – без таковых. В контрольную же группу вошли 32 пациента с ИБС. Авторами показано, что применение гопантената кальция эффективно и безопасно как в профилактике развития (в средней терапевтической дозе 1200 мг/сут), так и в составе комплексного лечения (в более высоких дозах, в среднем 1800 мг/сут) при различных тревожных, депрессивных, смешанных тревожно-депрессивных и соматоформных расстройствах у больных с ИБС, перенесших острый коронарный синдром (В.Э.Медведев и соавт., 2012).

В 2014 г. тот же коллектив авторов провел открытое сравнительное исследование эффективности и безопасности гопантената кальция в сопоставлении с фонтурацетамом (Фенотропилом) при легких невротических (тревож-

ных), соматоформных, депрессивных и тревожно-депрессивных расстройствах на фоне различных сердечно-сосудистых заболеваний. При этом авторами получены данные о статистически достоверном преимуществе гопантената кальция по всем изучаемым параметрам (анксиолитическое, антидепрессивное, антиастеническое и психостимулирующее, энергизирующее действие) над фонтурацетамом. Кроме того, авторы отметили, что терапевтический эффект гопантената кальция имеет накопительный, кумулятивный характер и по мере продолжения терапии усиливается. В то же время терапевтический эффект фонтурацетама имеет большее сходство с эффектом допинга или ПС и после 4–8 нед терапии ощутимо снижается в связи с развитием толерантности (В.Э.Медведев и соавт., 2014). Другими авторами отмечено, что назначение гопантената кальция в составе комплексной терапии у больных СД и диабетической энцефалопатией и/или диабетической церебральной ангиопатией приводит не только к улучшению когнитивного функционирования, но и к снижению уровней тревожности и депрессии, т.е. к развитию наряду с когнитотропным также антидепрессивного и анксиолитического эффекта (Л.Ю.Моргунов, 2014).

В другом исследовании 2015 г. изучали эффективность и безопасность гопантената кальция в гибких суточных дозах (от 600 до 1200 мг/сут) в комплексном лечении депрессивных, тревожных, смешанных тревожно-депрессивных нарушений и КН у пациентов с АГ. В этом исследовании участвовали 80 человек. Из них 50 больных составили основную группу (группу активного лечения), а 30 пациентов – группу контроля. Длительность исследования составляла 28 дней. Авторами показано, что при добавлении гопантената кальция к стандартной терапии происходит достаточно быстрая (начиная с 1-й недели терапии) редукция депрессивных, тревожных и когнитивных расстройств, развившихся на фоне АГ. Препарат хорошо переносился этими больными (А.Б.Смулевич и соавт., 2015).

В еще одной, более свежей, работе 2016 г. коллектив российских авторов изучал эффективность и безопасность адьювантного назначения гопантената кальция в составе длительной (12-месячной) комплексной кардиологической и психотропной терапии у 98 пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и/или АГ с сопутствующим депрессивным, тревожным или тревожно-депрессивным синдромом. Авторам удалось показать, что включение в терапию гопантената кальция ассоциируется со значительным снижением уровней тревоги и депрессии, улучшением сна, вегетативной регуляции функции сердца, снижением частоты экстрасистол, более выраженной тенденцией к стабилизации артериального давления, повышением толерантности к физической нагрузке по сравнению с пациентами, получавшими только стандартную терапию (А.В.Струтынский и соавт., 2016). Препарат и в этом исследовании показал высокую безопасность и хорошую переносимость (А.В.Струтынский и соавт., 2016).

В другом исследовании, также 2016 г., еще один коллектив российских авторов изучал эффективность и безопасность адьювантного назначения гопантената кальция в составе комплексной терапии астенических, депрессивных, тревожных и тревожно-депрессивных расстройств у больных с ХСН II–III функционального класса по шкале NYHA, а также влияние этого препарата на показатели функции сердца. При этом авторами было показано, что гопантенат кальция у больных с ХСН не только оказывает выраженное антиастеническое, психоэнергизирующее, анксиолитическое и умеренное антидепрессивное действие, но и улучшает энергетический обмен в миокарде, способствует уменьшению аритмий сердца при суточном мониторинговании по Холтеру, снижению вариабельности сердечного ритма, улучшению гемодинамических показателей, повышению толерантности пациентов к физической нагрузке (В.В.Те-

нюков и соавт., 2016). Препарат хорошо переносился и был безопасен у больных с ХСН (В.В.Тенюков и соавт., 2016).

В еще одном свежем российском исследовании 2016 г. изучали эффективность и безопасность гопантената кальция в составе комплексной кардиологической и психотропной терапии у больных с такими сердечно-сосудистыми заболеваниями, как ХСН и/или АГ, и сопутствующими астеническими, тревожными, депрессивными или смешанными тревожно-депрессивными расстройствами. В исследовании участвовали 94 пациента. Авторами показано, что добавление гопантената кальция в средней дозе 1800 мг/сут в течение 8 нед к стандартной терапии приводит не только к более полному купированию тревожных, депрессивных и астенических проявлений по сравнению с только стандартной терапией, но и к повышению толерантности пациентов к физической нагрузке, уменьшению частоты экстрасистол, наджелудочковых и желудочковых аритмий, стабилизации артериального давления, улучшению вегетативной регуляции функций сердечно-сосудистой системы, улучшению качества сна и общего качества жизни (А.П.Баранов и соавт., 2016).

В другом исследовании российских авторов, также 2016 г., изучали безопасность и эффективность гопантената кальция в составе комплексной терапии тревожных, депрессивных и тревожно-депрессивных расстройств, возникающих на фоне дисциркуляторной энцефалопатии и/или хронической ишемии головного мозга. В исследовании приняли участие 50 пациентов. Все они получали стандартную терапию АД, но в терапию пациентов основной группы (группы активного лечения) был дополнительно включен гопантенат кальция в средней дозе 1200 мг/сут, в то время как контрольная группа получала только АД. Авторы показали, что добавление гопантената кальция к стандартной терапии АД у больных с дисциркуляторной энцефалопатией и/или хронической ишемией мозга приводит к повышению анксиолитического и антидепрессивного эффекта терапии, а также к улучшению когнитивного функционирования и общего соматического самочувствия больных (А.Б.Гехт и соавт., 2016). Препарат хорошо переносился и был безопасен у этой категории больных (А.Б.Гехт и соавт., 2016).

И, наконец, в самом свежем (2017 г.) исследовании еще один коллектив российских авторов показал, что гопантенат кальция в средней дозе 900 мг/сут при длительном курсовом лечении (не менее 2 мес) эффективен в терапии постинсультных тревожных состояний (в большей степени), постинсультных депрессий (в меньшей степени) и постинсультных КН. Авторы исследования обращают внимание также на то, что в связи с хорошей переносимостью и малым количеством ПЭ гопантенат кальция у постинсультных больных может быть особенно актуален, так как не все из них хорошо переносят и имеют возможность принимать АД и/или транквилизаторы (Н.Г.Незнамов и соавт., 2017).

### **Расстройства шизофренического спектра**

Современные теории патогенеза шизофрении и других РПС отводят центральное место в патогенетических механизмах развития этих расстройств нарушениям баланса дофаминергических и серотонинергических систем мозга. Так, в частности, продуктивную симптоматику РПС (бред, галлюцинации) традиционно связывают с повышенным уровнем дофамина в мезолимбической системе, а негативную (апато-абулию, уплощение эмоций и др.), когнитивную и депрессивную – с пониженным уровнем дофамина в мезокортикальной системе, префронтальной коре и эмоциональных центрах лимбической системы. Соответственно, для лечения этих симптомов традиционно применяют антипсихотики (АП), блокирующие дофаминовые и серотониновые рецепторы и способствующие частично-му устранению этого дисбаланса (S.Stahl, 2013).

Однако современные теории патогенеза РПС предполагают, что нарушения в дофаминергических и серотонинергических системах мозга, наблюдаемые при РПС и являющиеся непосредственной причиной фиксируемых при этих расстройствах позитивных и негативных симптомов, не являются ядром расстройства, а представляют собой вторичное следствие нарушений в работе глутаматергических (в частности, NMDA) и ГАМКергических систем (J.Lieberman, 2005; L.Alphs, 2006; S.Stahl, 2013).

Действительно, при РПС с высокой частотой наблюдаются нарушения морфогенеза парвальбуминсодержащих ГАМК-нейронов коры, а также определенные генетические полиморфизмы в генах ГАМК- и глутаматергических систем, таких как GATA1 (белок обратного захвата ГАМК). В свете этих данных, а также того, что часть больных с РПС не отвечают или в недостаточной степени отвечают на терапию АП, для лечения РПС пытались и пытаются применять различные глутаматергические (ламотридин, мемантин, топирамат и др.) и ГАМКергические (вальпроаты, габапентин, прегабалин, бензодиазепины и пр.) препараты, которые, согласно этой теории, воздействуют на более близкие к «ядру» патогенеза заболевания нарушения. Оказалось, что результаты применения этих агентов в монотерапии (т.е. взамен АП) при РПС скорее разочаровывают. В то же время адъювантное их применение часто приводит к улучшению эффекта АП и даже становлению ремиссии у резистентных к монотерапии АП больных (S.Stahl, 2013).

С другой стороны, известно, что РПС сопровождаются повышением уровня окислительного стресса в нейронах, снижением секреции BDNF, угнетением нейрогенеза и синаптогенеза, повышенной гибелью нервных клеток от апоптоза, снижением содержания КоА, ацетил-КоА и других эндогенных антиоксидантов в нейронах, повышением секреции воспалительных цитокинов и воспалительной активацией нейроглии (S.Stahl, 2013).

В свете этого применение гопантенатной кислоты как препарата одновременно и ГАМКергического, и являющегося прекурсором и аналогом пантотеновой кислоты (а значит, и КоА, и ацетил-КоА), и оказывающего мощное антиоксидантное, нейротрофическое и нейропротективное действие, при РПС патогенетически обосновано как со стороны вмешательства в ГАМК-систему мозга, так и со стороны влияния на биохимические процессы, в которых участвует пантотенат или КоА (Н.П.Джуга и соавт., 2012; М.Ю.Попов, 2012; В.Э.Медведев и соавт., 2015). Показано также, что L-изомер гопантенатной кислоты, в отличие от D-изомера, в дополнение к ГАМКергическим свойствам, обусловленным взаимодействием с ГАМК<sub>A</sub>- и ГАМК<sub>B</sub>-рецепторами, взаимодействует также с дофаминовыми D<sub>2</sub>-рецепторами мозга (В.Э.Медведев и соавт., 2015).

Так, в исследовании российских авторов 2013 г. было показано, что адъювантное применение гопантената кальция в дополнение к современным атипичным АП (ААП) при РПС приводит к повышению общей эффективности АП-терапии, улучшению когнитивного функционирования больных с РПС, более раннему и полному купированию психоза, становлению более качественных ремиссий, а также к коррекции экстрапирамидного синдрома (ЭПС) и вторичных (обусловленных АП-терапией) КН, негативных и депрессивных расстройств (В.Э.Медведев и соавт., 2013).

В более позднем исследовании тех же авторов 2015 г. изучались эффективность и безопасность адъювантного назначения гопантената кальция в дополнение к тем или иным типичным АП (ТАП) – перфеназину, галоперидолу, зуклопентиксолу или промазину при РПС. В этом исследовании участвовали 70 больных с РПС, которые были разделены на основную и контрольную группы по 35 человек каждая. В основной группе в дополнение к ТАП в ка-

честве потенцирующего агента назначался гопантенат кальция в дозе 1200–1800 мг/сут. Контрольная группа получала только ТАП. Авторами было показано, что адьювантное назначение гопантената кальция в дополнение к ТАП при РШС улучшает антипсихотический эффект АП и позволяет достичь ремиссии в более ранние сроки (к 8-й неделе лечения по сравнению с 16-й неделей в группе контроля). Кроме того, авторы обнаружили также, что адьювантное назначение гопантената кальция в дополнение к ТАП способствует уменьшению частоты и выраженности проявлений ЭПС, КН, вторичных негативных и депрессивных расстройств, связанных с ПЭ от АП (В.Э.Медведев и соавт., 2015).

В другом интересном исследовании М.Ю.Попов и соавт. изучали возможности потенцирования терапии АП с помощью воздействия на такие разные предполагаемые звенья патогенеза РШС, как дигидропиридин-чувствительные кальциевые каналы L-типа (с помощью нифедипина), ГАМК-система и система КоА (с помощью гопантената кальция), глутаматергическая NMDA-система (с помощью глицина, являющегося негативным аллостерическим модулятором глицинового сайта NMDA-рецептора), в сравнении с монотерапией ТАП галоперидолом или ААП кветиапином. В исследовании участвовали 105 пациентов с РШС (преимущественно с параноидной шизофренией). Все они были рандомизированы к получению одной из 5 терапевтических схем:

- 1) монотерапия галоперидолом (20 мг/сут);
- 2) комбинация галоперидола (20 мг/сут) с нифедипином (60 мг/сут);
- 3) комбинация галоперидола (20 мг/сут) с гопантенатом кальция (1500 мг/сут);
- 4) комбинация галоперидола (20 мг/сут) с глицином (600 мг/сут);
- 5) монотерапия кветиапином (600 мг/сут).

Авторам этого исследования удалось показать, что адьювантное применение как гопантената кальция, так и нифедипина приводит к повышению общей эффективности терапии АП как в отношении позитивных, так и в отношении негативных и аффективных симптомов РШС, а также к уменьшению выраженности ЭПС и вторичных, вызванных терапией АП негативных симптомов. Кроме того, авторами установлено положительное влияние гопантената кальция на проявления КН при РШС (М.Ю.Попов, В.Л.Козловский, 2012; М.Ю.Попов, 2014). Они сделали вывод, что адьювантное применение гопантената кальция при купировании обострений психозов в рамках РШС является клинически и патогенетически обоснованным и способствует приближению профиля действия ТАП к ААП, уменьшению ЭПС и вторичных негативных явлений одновременно с усилением основного антипсихотического эффекта (М.Ю.Попов, В.Л.Козловский, 2012; М.Ю.Попов, 2014).

### Коррекция ПЭ психофармакотерапии

Как известно, ГАМКергические препараты могут быть эффективны в коррекции проявлений ЭПС (лекарственного паркинсонизма, острых дистоний), а также акатизии, профилактики и лечения поздних дискинезий – ПД (S.Stahl, 2013). Это дает теоретические основания для применения в этих целях в том числе гопантенатной кислоты (В.А.Концевой, 2007; Е.А.Катунина и соавт., 2010).

Так, в зарубежном исследовании 1985 г. кальция гопантенат использовали для лечения ПД, возникшей на фоне длительной терапии АП, у 9 пациентов. При этом было показано значительное уменьшение проявлений ПД после 4–8 нед лечения. Авторы предположили, что эффективность кальция гопантената при ПД обусловлена как его центральным ГАМКергическим действием, так и антиоксидантными и нейропротективными свойствами, свя-

занными с вмешательством в систему КоА (К.Kashihara и соавт., 1985).

В российском исследовании 2007 г. участвовали 50 пациентов с различными психическими патологиями, получавших лечение ТАП или ААП. Им был адьювантно назначен гопантенат кальция в дозе от 750 до 3000 мг/сут. При этом было показано, что назначение гопантената кальция ассоциируется с уменьшением проявлений ЭПС и акатизии, а также с развитием мягкого седативного эффекта, уменьшением частоты возникновения нейролептической дисфории (неспецифической тревоги, беспокойства, раздражительности на фоне применения АП), уменьшением выраженности вызванных АП вторичных КН и негативной симптоматики. Учитывая хорошую переносимость препарата, малое количество ПЭ при его применении и отсутствие у него, в отличие от холинолитических корректоров, склонности вызывать тахикардию и сердечные аритмии, задержку мочи, запоры, КН, делирий, обострение глаукомы, его применение для коррекции ЭПС и других ПЭ при терапии АП является оправданным у лиц разного возраста, но особенно у лиц пожилого возраста с плохой переносимостью АП и проявлениями ЭПС, так как они более чувствительны к указанным ПЭ холинолитиков (В.А.Концевой и соавт., 2007).

В другом исследовании российских авторов 2010 г. изучалась эффективность гопантената кальция в лечении таких тяжелых форм ПД, как спастическая кривошея, блефароспазм, орофациальная и оромандибулярная дистония, у больных на длительной терапии АП. Длительность заболевания ПД у всех включенных в исследование больных превышала 6 мес на момент начала исследования. В него вошли 37 пациентов (25 женщин, 12 мужчин) с различными формами ПД. Длительность лечения гопантенатом кальция в процессе исследования составляла 12 нед. Применялись гибкие дозы от 900 до 1800 мг/сут. Авторам удалось показать, что добавление гопантената кальция к базисной терапии ПД приводит к постепенному уменьшению тяжести ПД в среднем через 2–2,5 мес от начала терапии. Кроме того, авторы отметили также, что у некоторых пациентов добавление гопантената кальция позволило повысить дозу других препаратов ГАМКергического ряда, применяемых для лечения ПД (клоназепам, баклофен, вальпроаты или габапентин) за счет улучшения их переносимости, снижения выраженности ПЭ (Е.А.Катунина и соавт., 2010).

В самом свежем сравнительном РКИ 2017 г. А.С.Тиганова и соавт. посвященном изучению эффективности гопантената кальция в качестве корректора ПЭ при терапии АП, приняли участие 80 больных с РШС с острыми психотическими состояниями. Средний возраст пациентов составил 33 года. Исследование длилось 28 дней. Все участники получали либо ТАП, либо ААП, но с различными корректорами. Пациенты были рандомизированы к получению либо холинолитического корректора тригексифенидила в дозах от 2 до 12 мг/сут, либо гопантената кальция в дозе 900 мг/сут. При этом авторам удалось показать, что последний способствует уменьшению проявлений ЭПС и акатизии при терапии АП с эффективностью, сопоставимой с таковой у тригексифенидила, но в отличие от него не ухудшает, а улучшает когнитивное функционирование пациентов. Авторы сделали вывод, что гопантенат кальция может быть средством выбора для профилактики и коррекции ПЭ при терапии АП, в частности ЭПС и акатизии, что он улучшает переносимость АП и повышает общее качество жизни больных с РШС, получающих терапию АП (А.Тиганов и соавт., 2017).

### Гопантенатная кислота в детской и подростковой психиатрии

#### **Синдром дефицита внимания с гиперактивностью или без**

Как принято считать, в основе патогенеза СДВ/СДВГ лежит дефицит дофаминергической и/или норадренергиче-

ской, в меньшей степени холинергической нейромедиации в определенных областях коры больших полушарий, прежде всего в префронтальной коре (S.Stahl, 2013). В связи с этим для лечения СДВ/СДВГ традиционно применяют препараты, повышающие дофаминергическую и/или норадренергическую нейротрансдукцию в ЦНС, такие как ПС (метилфенидат, амфетамин), бупропион, атомoksetин, некоторые трициклические АД, например имипрамин, дезипрамин, нортриптилин, а также АД группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина, особенно венлафаксин. В дополнение часто применяют препараты, положительно влияющие на холинергическую нейротрансдукцию, – прекурсоры ацетилхолина (к примеру, холина альфосцерат), ингибиторы холинэстеразы (S.Stahl, 2013).

Однако применение всех упомянутых препаратов сопряжено с рядом проблем. Прежде всего часть пациентов с СДВ/СДВГ не отвечают или в недостаточной степени положительно отвечают на терапию препаратами 1-й линии либо не переносят или плохо переносят их (S.Stahl, 2013). Во-вторых, некоторые наиболее эффективные при СДВ/СДВГ препараты, например ПС, не зарегистрированы в ряде стран, включая Российскую Федерацию, либо их выписка сопряжена со значительными регулятивными трудностями и ограничениями, связанными с риском возникновения патологического привыкания и пристрастия (S.Stahl, 2013). Все это вынуждает специалистов, занимающихся лечением СДВ/СДВГ, искать альтернативные подходы к терапии этого состояния, в том числе с помощью косвенного, непрямого воздействия на дофаминергическую, норадренергическую и холинергическую нейротрансдукцию (S.Stahl, 2013).

В частности, перспективным в этом отношении выглядит применение препаратов пантотеновой кислоты и ее производных как веществ, повышающих указанные виды нейротрансдукции благодаря своему вмешательству в биохимические процессы мозга, образование ацетил-КоА и обмен моноаминов (L.Arnold и соавт., 1978; A.Brenner, 1982; R.Haslam и соавт., 1984). Так, было показано, что назначение высоких доз (1200 мг/сут) пантотената кальция приводит к значительному уменьшению симптоматики СДВ/СДВГ у более чем 80% из участвовавших в исследовании 41 ребенка или подростка в возрасте от 7 до 15 лет по сравнению с плацебо (R.Haslam и соавт., 1984).

С другой стороны, накапливается все больше данных о том, что в патогенезе СДВ/СДВГ наряду с нарушениями в уже упоминавшихся дофаминергической, норадренергической и холинергической системе нейротрансдукции участвуют также и нарушения в работе ГАМК-систем мозга. В частности, показано, что в экспериментальной модели СДВГ на животных наблюдается выраженное снижение уровня ГАМК и степени тонического ингибирования в таких областях мозга, как таламус, мозжечок, что и приводит к развитию двигательной гиперактивности и нарушениям концентрации внимания (Y.Kim и соавт., 2017). Обнаружены сильные корреляции между определенными генетическими полиморфизмами в гене ГАМК<sub>A</sub>-рецептора GABA3, гене ГАМК-аминотрансферазы (фермента, разрушающего ГАМК), гене глутамат-декарбоксилазы GAD1 (фермента, синтезирующего ГАМК), гене белка обратного захвата ГАМК GAVT и наличием СДВ/СДВГ у человека (E.Bruxel и соавт., 2016; H.Kwon и соавт., 2017; J.Naaijen и соавт., 2017). Более того, показано, что у однояйцевых близнецов, дискордантных по наличию СДВ/СДВГ, различие заключается, в частности, в наличии/отсутствии эпигенетической активации определенных генов, кодирующих работу ГАМК-системы (Y.Chen и соавт., 2017).

Важно также и то, что ГАМК оказывает нейропластическое и нейротрофическое воздействие, вызывает повышение концентрации BDNF и других факторов роста нерв-

ных клеток, повышение пластичности синаптических связей, усиление нейрогенеза (Y.Ben-Ari и соавт., 2007). Интересно также, что лечение таким стандартным для СДВ/СДВГ препаратом, как метилфенидат, приводит к вторичной, причем длительной и стойкой, сохраняющейся и после отмены метилфенидата активизации работы ГАМК-системы, предположительно при участии s-рецепторов мозга (M.Sollefeld и соавт., 2017).

Таким образом, применение гопантеновой кислоты для лечения СДВ/СДВГ выглядит патогенетически обоснованным как со стороны ее прямого влияния на ГАМКергическую систему мозга, так и со стороны обусловленного остатком пантотеновой кислоты влияния на обмен КоА и ацетил-КоА и косвенно – на дофаминергическую, норадренергическую и холинергическую систему мозга, которые играют основную роль в патогенезе СДВ/СДВГ.

В 2006 г. Н.М.Мусатовой было проведено ретроспективное изучение историй болезни детей с СДВ/СДВГ, получавших различную ноотропную терапию. Всего было исследовано 56 историй болезни детей с СДВ/СДВГ. Из них 28 детей получали в качестве ноотропной терапии Пантокальцин, следующие 28 (контрольная группа) – какие-либо другие ноотропы. Пантокальцин у исследованных детей применялся в дозах 0,25–0,5 г 3 раза в день. Продолжительность курса лечения до момента анализа и оценки результатов как в основной, так и в контрольной группе составляла от 2 до 4 мес. По окончании курса лечения в группе, получавшей Пантокальцин, положительные результаты терапии в отношении симптоматики СДВ/СДВГ наблюдались у 42% детей, в то время как в контрольной группе – у 22%. Автор сделала вывод о более высокой эффективности Пантокальцина по сравнению с другими ноотропами при лечении СДВ/СДВГ у детей (Н.М.Мусатова, 2006).

В том же 2006 г. А.Ф.Тумашенко ретроспективно обследовал 112 детей с различными формами СДВ/СДВГ, прошедших 3 курса лечения Пантокальцином в течение последнего года. Каждый курс составлял 50 дней, интервал между курсами – 2 мес. Суточная доза Пантокальцина варьировала автором исследования в зависимости от типа СДВГ: 40–50 мг/кг – при СДВГ с преобладанием невнимательности и 75 мг/кг – при СДВГ с преобладанием гиперактивности и/или импульсивности либо комбинированном типе. При СДВГ с преобладанием невнимательности эффект гопантеноата кальция был особенно выраженным и наблюдался во всех возрастных группах детей в различной степени. Частота получения положительного ответа на терапию препаратом Пантокальцин при этой форме СДВГ составляла от 85,7 до 92,9% в разных возрастных группах. При форме СДВГ с преобладанием гиперактивности и/или импульсивности или смешанной форме эффект Пантокальцина был менее выраженным, но также значительным, особенно у детей дошкольного возраста, у которых частота положительного ответа составила 80% (А.Ф.Тумашенко, 2006).

В российском исследовании 2010 г. группой авторов показано, что Пантокальцин, применяемый в дозе 0,25 г 3 раза в сутки на протяжении 30 дней стационарного лечения с продолжением затем терапии им же в амбулаторном режиме в тех же дозах в течение еще 1–3 мес, уменьшает не только проявления ядерной симптоматики СДВ/СДВГ (гиперактивность, импульсивность, нарушения концентрации внимания), но и сопутствующие КН, улучшает память детей, их поведение, познавательные процессы, способствует снижению уровня сопутствующей депрессии и тревожности (О.И.Мялковская и соавт., 2010).

В том же 2010 г. другая группа российских авторов провела открытое проспективное натуральное исследование эффективности монотерапии гопантеноатом кальция в дозах 500–1000 мг/сут (что соответствует 20–30 мг/кг/сут)

при длительном (4–8 мес) приеме у детей с СДВ/СДВГ. В этом исследовании участвовали 18 детей – 14 мальчиков и 4 девочки – в возрасте от 7 до 11 лет. Авторами исследования отмечается, что положительное влияние гопантената кальция на основную, ядерную симптоматику СДВ/СДВГ, такую как гиперактивность, импульсивность, раздражительность, пониженный самоконтроль, нарушения концентрации внимания, приводит к улучшению социализации страдающих СДВ/СДВГ детей, улучшению их поведения, уменьшению функциональных нарушений в таких областях, как взаимодействие с членами семьи, друзьями, окружающим обществом, учеба в школе, и как следствие – к нормализации заниженной самооценки детей (Н.Н.Заваденко, Н.Ю.Суворова, 2010).

Самое свежее, датированное 2017 г. исследование, посвященное изучению эффективности гопантената кальция в монотерапии при длительном лечении СДВ/СДВГ у детей, провела Н.Ю.Суворова. В ее исследовании участвовали 32 ребенка обоего пола (23 мальчика и 9 девочек) в возрасте от 6 до 12 лет. По окончании исследования у 21 (65,6%) из 32 пациентов был достигнут положительный эффект, выразившийся в более чем 25% снижении показателей тяжести СДВ/СДВГ по шкале СДВГ-DSM-IV. Авторы этой работы рекомендуют при расчете доз гопантената кальция для лечения СДВ/СДВГ исходить из оценки приблизительно 30 мг/кг массы тела в сутки, а при определении минимальной длительности курса перед тем, как оценивать его эффективность или неэффективность и принимать решение о целесообразности его продолжения, исходить из необходимости длительного лечения (не менее 2 мес), так как эффект гопантената кальция при СДВ/СДВГ наступает медленно и у разных детей проявляется в разные сроки (от 2 нед до 4–6 мес от начала терапии) [Н.Ю.Суворова, 2017].

### Расстройства аутистического спектра

Известно, что в патогенезе РАС принимают большое участие врожденные нарушения ГАМКергической нейротрансмиссии (А.Ujjainwala и соавт., 2017). Такие разные по механизмам действия ГАМКергические препараты, как диазепам и другие бензодиазепины (А.Ujjainwala и соавт., 2017), рацемический баклофен и его R-энантиомер арбаклофен (J.Veenstra-Vander Weele и соавт., 2017), габапентин и прегабалин (Т.Wang и соавт., 2016), вальпроаты (K.Takuma и соавт., 2014), обладают способностью улучшать социальное взаимодействие и когнитивное функционирование как в экспериментальных моделях РАС на животных, так и в клинической практике. В то же время пренатальное воздействие вальпроевой кислоты является самой изученной и хорошо известной моделью РАС на животных и одним из факторов риска развития РАС у человека (К.Anshu и соавт., 2017).

С другой же стороны, показано, что при РАС часто наблюдаются дефицит пантотеновой кислоты если не в пище и биологических жидкостях организма (крови, моче), то в ликворе (а значит, и в ЦНС), а также врожденные нарушения обмена пантотената и связанные с этим нарушения образования КоА и ацетил-КоА, антиоксидантной защиты клеток, обмена L-триптофана со снижением образования серотонина и мелатонина и повышенным образованием нейротоксичных метаболитов кинуренинового пути, обмена пуринов со снижением аденозинергической и АТФергической нейротрансмиссии (P.Stewart и соавт., 2015; F.Gevi и соавт., 2016).

Все это послужило теоретической основой для изучения эффективности и безопасности гопантенатов кальция как проникающего через ГЭБ прекурсора и аналога одновременно и ГАМК, и пантотената при РАС. В частности, в российском исследовании изучали эффективность и безопасность Пантокальцина в составе комплексной тера-

пии РАС различного генеза как на фоне органических повреждений ЦНС, так и без таковых. Авторы данного исследования показали, что терапия препаратом Пантокальцин приводит к заметному улучшению поведения и когнитивного функционирования детей с РАС, в частности, таких его параметров, как запоминание, воспроизведение, продуктивность мышления. Переносимость препарата была очень хорошей, ПЭ наблюдались редко, обычно только в начале терапии, и проходили самостоятельно при продолжении лечения по мере адаптации к препарату. Авторы сделали вывод, что Пантокальцин является эффективным и безопасным средством улучшения когнитивного функционирования и поведения детей с РАС (Н.В.Филиппова и соавт., 2014).

### Когнитивные нарушения различного генеза

Прокогнитивное (ноотропное) действие как ГАМК, так и пантотеновой кислоты и, соответственно, гопантенатов кислоты как проникающего через ГЭБ прекурсора и аналога их обеих уже описывалось нами ранее, в разделе о механизмах действия гопантенатов кислоты. Это дало основание попытаться применять последнюю в качестве средства коррекции КН различного генеза у детей и подростков. Обзор литературы 2010 г. продемонстрировал эффективность и безопасность ее в этом отношении (П.М.Королев, А.Г.Мойсеенок, 2010).

В открытом проспективном исследовании 2004 г. группа российских авторов изучала эффективность и безопасность применения гопантената кальция в виде 10% сиропа у детей 7–8 лет с КН, возникшими вследствие различных патологических состояний (психических или соматических). В этом исследовании участвовали 59 детей указанного возраста обоего пола. Авторами было показано статистически достоверное положительное влияние гопантената кальция на параметры когнитивного функционирования детей, особенно на функцию памяти (О.И.Маслова и соавт., 2004).

В еще одном, более свежем (2015 г.), открытом проспективном исследовании эффективности и безопасности гопантената кальция в коррекции КН различного генеза у детей и подростков участвовали 28 детей и подростков обоего пола в возрасте от 7 до 15 лет. Все они получили по 3 краткосрочных курса лечения гопантенатом кальция в возрастных дозировках. Каждый курс длился не менее 1,5 мес. Авторы пришли к выводу, что курсовое применение гопантената кальция в этой возрастной группе ассоциируется с улучшением ряда основных показателей когнитивного функционирования, уменьшением степени выраженности КН. В частности, улучшались усвоение учебного материала, запоминание и воспроизведение его, повышалась концентрация внимания, мотивация к учебе. Это приводило к улучшению академической успеваемости детей и подростков с КН. Препарат оказался не только эффективным в коррекции КН у детей и подростков, но и безопасным, хорошо переносился в этой когорте больных (Т.Ю.Гамаюнова, В.А.Куташов, 2015).

### Задержка психического развития

Задержка психического развития (ЗПР) рассматривается как особая разновидность КН, наблюдаемая у детей раннего возраста. В связи с этим при ЗПР пытаются применять различные препараты с прокогнитивным (ноотропным) действием. Изучалась в этом отношении и эффективность гопантенатов кислоты.

В открытом проспективном российском исследовании, посвященном изучению эффективности гопантената кальция, приняли участие 60 детей с ЗПР различного генеза. При этом была показана высокая терапевтическая эффективность препарата. Улучшение параметров когнитивного функционирования, уменьшение или устранение задерж-

ки психомоторного и речевого развития наблюдались у 65% пролеченных детей. Клиническое и нейропсихологическое (по тестам) улучшение сопровождалось также нормализацией или улучшением параметров электроэнцефалографии. По наблюдению авторов, наилучший эффект гопантенат кальция оказывал при лечении цереб्रोастенической формы ЗПР (улучшение наблюдалось у 73,3% пролеченных детей) [Л.С.Чутко и соавт., 2014].

## Заключение

Как видно из приведенных данных литературы, гопанте-новая кислота, соединяя в себе нейрохимические свойства одновременно ГАМК и пантотеновой кислоты и служа средством облегчения проникновения через ГЭБ и повышения уровня в ЦНС их обеих, обладает широким потенциалом для терапевтического применения в психиатрии как детской и подростковой, так и взрослой, а также геронтопсихиатрии. В частности, гопанте-новое вещество может быть эффективно в монотерапии или в составе комплексной терапии ЗПР у детей раннего возраста, в терапии СДВ/СДВГ, РАС, КН разного генеза у детей, а у взрослых – в составе комплексной терапии тревожных, депрессивных и тревожно-депрессивных расстройств, РШС, КН различного генеза, астенических расстройств различного генеза, а также в качестве корректора ПЭ от психофармакотерапии.

## Литература/References

1. Баранов А.П., Струтынский А.В., Горбачева Е.В., Голубев Ю.Ю. Клинический эффект курсового применения D,L-гопанте-новоей кислоты у больных с хронической сердечной недостаточностью и артериальной гипертензией с тревожно-депрессивными расстройствами. *Лечебное дело*. 2016; 3: 69–77. / Baranov A.P., Strutyanskiy A.V., Gorbacheva E.V., Golubev Yu.Yu. Klinicheskiy effekt kursovogo primeneniya D,L-gopanteno-voi kisloty u bol'nykh s khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'yu i arterial'noi gipertoni-ey s trevozhno-depressivnyimi rasstroistvami. *Lechebnoye delo*. 2016; 3: 69–77. [in Russian]
2. Баранов А.П., Струтынский А.В., Ойноткинова О.Ш. и др. Возможности терапии тревожно-депрессивных расстройств у больных с хронической сердечной недостаточностью. *РМЖ. Кардиология*. 2016; 1: 572–8. / Baranov A.P., Strutyanskiy A.V., Oinotkinova O.Sh. i dr. Vozmozhnosti terapii trevozhno-depressivnykh rasstroistv u bol'nykh s khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'yu. *RMZh. Kardiologiya*. 2016; 1: 572–8. [in Russian]
3. Баранов А.П., Струтынский А.В., Ойноткинова О.Ш. и др. Эффективность лечения ноотропным препаратом Пантогам актив пациентов с хронической сердечной недостаточностью и депрессивными расстройствами. *Архив внутренней медицины*. 2016; 1 (27): 54–62. / Baranov A.P., Strutyanskiy A.V., Oinotkinova O.Sh. i dr. Effektivnost' lecheniya nootropnym preparatom Pantogam aktiv patsientov s khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'yu i depressivnyimi rasstroistvami. *Arkhiv' vnutrennei meditsiny*. 2016; 1 (27): 54–62. [in Russian]
4. Бородин В.И., Джинчарадзе Е.В. Гопанте-новоей кислота в гериатрии и геронтопсихиатрии. *Consilium Medicum*. 2006; 12 (8): 79–82. / Borodin V.I., Dzhencharadze E.V. Gopanteno-vaia kisloty v geriatrii i gerontopsikhiatrii. *Consilium Medicum*. 2006; 12 (8): 79–82. [in Russian]
5. Быков Ю.В., Беккер Р.А., Резников М.К. Депрессии и резистентность. *Практическое руководство*. М.: РИОР: ИНФРА-М, 2013. / Bykov Yu.V., Bekker R.A., Reznikov M.K. *Depressii i rezistentnost'*. *Prakticheskoe rukovodstvo*. М.: RIOR: INFRA-M, 2013. [in Russian]
6. Воронкова К.В., Петрухин А.С. Нарушения когнитивных функций у больных с эпилепсией, возможности профилактики и коррекции: современное состояние проблемы. *Эффективная фармакотерапия*. 2011; 20: 46–51. / Voronkova K.V., Petrukhin A.S. Narusheniya kognitivnykh funktsii u bol'nykh s epilepsiei, vozmozhnosti profilaktiki i korrektsii: sovremennoe sostoianie problemy. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2011; 20: 46–51. [in Russian]
7. Гамаюнова Т.Ю., Куташов В.А. Пантогам в лечении когнитивных расстройств у детей. *Молодой ученый*. 2015; 22: 244–6. / Gamaionova T.Yu., Kutashov V.A. Pantogam v lechenii kognitivnykh rasstroistv u detei. *Molodoy ucheniy*. 2015; 22: 244–6. [in Russian]
8. Гехт А.Б., Канаева Л.С., Аведисова А.С. и др. Возможности применения рац-гопанте-новоей кислоты в комплексном лечении тревожно-депрессивных расстройств у больных с хронической ишемией головного мозга. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2016; 11 (116): 45–57. / Gekht A.B., Kanaeva L.S., Avedisova A.S. i dr. Vozmozhnosti primeneniya rac-gopanteno-voi kisloty v kompleksnom lechenii trevozhno-depressivnykh rasstroistv u bol'nykh s khronicheskoi ishemiei golovno-vo mozga. *Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2016; 11 (116): 45–57. [in Russian]
9. Джуга Н.П. и др. Влияние гопанте-новоей кислоты и глицина на эффективность галоперидола при терапии пациентов с параноидной шизофренией. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2012; 2: 23–9. / Dzhuga N.P. i dr. Vlianiye gopanteno-voi kisloty i glit-sina na effektivnost' galoperidola pri terapii patsientov s paranoidnoi shizofreniei. *Psikiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2012; 2: 23–9. [in Russian]
10. Дума С.Н. Оценка клинической эффективности нейропротекторов, влияющих на систему гамма-аминомасляной кислоты, при лечении когнитивных расстройств у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией I–II ст. *Фарматека*. 2010; 15: 96–100. / Duma S.N. Otsenka klinicheskoi effektivnosti neiroprotektorov, vliiaushchikh na sistemu gamma-aminomaslianoi kisloty, pri lechenii kognitivnykh rasstroistv u patsientov s distsirkuliatorno-entsefalopatiei I–II st. *Farmateka*. 2010; 15: 96–100. [in Russian]
11. Дэвис Дж.М. Шизофрения: выбор антипсихотической терапии. *Соц. и клин. психиатрия*. 2006; 3: 77–80. / Devis Dzh.M. Shizofreniya: vybor antipsikhoticheskoi terapii. *Sots. i klin. psikiatriya*. 2006; 3: 77–80. [in Russian]
12. Дюкова Г.М. Астенический синдром: проблемы диагностики и терапии. *Эффективная фармакотерапия*. 2012; 1: 40–5. / Diukova G.M. Astenicheskii sindrom: problemy diagnostiki i terapii. *Effektivnaia farmakoterapiya*. 2012; 1: 40–5. [in Russian]
13. Елифанов А.В., Медведев В.Э. Терапия невротических, связанных со стрессом и соматоформных расстройств у пациентов с гипертонической болезнью. *Рос. психиатрич. журн.* 2011; 1: 46–54. / Elifanov A.V., Medvedev V.E. Terapiya nevroticheskikh, svyazannykh so stressom i somatoformnykh rasstroistv u patsientov s gipertonicheskoi bolezniu. *Ros. psikiatr. zhurn.* 2011; 1: 46–54. [in Russian]
14. Заваденко Н.Н., Суворинова Н.Ю. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью: поиск оптимальных подходов к диагностике и лечению. *Эффективная фармакотерапия*. 2010; 18: 34–9. / Zavadenko N.N., Suvorinova N.Yu. Sindrom defitsita vnimaniya s giperaktivnost'yu: poisk optimal'nykh podkhodov k diagnostike i lecheniu. *Effektivnaia farmakoterapiya*. 2010; 18: 34–9. [in Russian]
15. Зыков В.П., Амирханова Д.Ю., Новикова Е.Б. и др. Пантокальцин в лечении хронических тиков у детей. *Рос. журн. детской неврологии*. 2010; 1: 3–9. / Zykov V.P., Amirhanova D.Yu., Novikova E.B. i dr. Pantokaltsin v lechenii khronicheskikh tikov u detei. *Ros. zhurn. detskoi nevrologii*. 2010; 1: 3–9. [in Russian]
16. Кайрбеков А.К., Нургожаев Е.С., Избасарова А.Ш. и др. Нейропротекторная терапия при когнитивных нарушениях на фоне артериальной гипертензии. *Вестн. Казахского Национального мед. ун-та*. 2016; 3: 46–8. / Kairbekov A.K., Nurgozhaev E.S., Izbasarova A.Sh. i dr. Neiroprotektornaya terapiya pri kognitivnykh narusheniakh na fone arterial'noi gipertenzii. *Vestn. Kazakhskogo Natsional'nogo med. un-ta*. 2016; 3: 46–8. [in Russian]
17. Канаева Л.С., Ястребова В.В., Вазагаева Т.И. Перспективы применения препарата Пантогам актив у больных с астеническими расстройствами. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2009; 11 (6): 34–9. / Kanaeva L.S., Iastrebova V.V., Vazagaeva T.I. Perspektivy primeneniya preparata Pantogam aktiv u bol'nykh s astenicheskimi rasstroistvami. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2009; 11 (6): 34–9. [in Russian]
18. Катунина Е.А., Малихина Е.А., Аванесова О.В. Применение пантогама актив в комплексном лечении дистонических гиперкинезов. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2010; 11 (2): 57–61. / Katunina E.A., Malykhina E.A., Avanesova O.V. Primenenie pantogama aktiv v kompleksnom lechenii distonicheskikh giperkinezov. *Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2010; 11 (2): 57–61. [in Russian]
19. Концевой В.А., Ротштейн В.Г., Богдан М.Н., Ряховский В.В. Пантогам в повседневной психиатрической практике. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2007; 12 (107): 34–40. / Kontsevoi V.A., Rotshtein V.G., Bogdan M.N., Riakhovskii V.V. Pantogam v povsednevnoi psikiatricheskoi praktike. *Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2007; 12 (107): 34–40. [in Russian]
20. Королев П.М., Мойсеенок А.Г. Применение препарата пантогам для коррекции когнитивных расстройств у детей (обзор литературы). *Психиатрия, психотерапия и клин. психология*. 2010; 2: 66–72. / Korolev P.M., Moiseenok A.G. Primenenie preparata pantogam dlia korrektsii kognitivnykh rasstroistv u detei (obzor literatury). *Psikiatriya, psikhoterapiya i klin. psikhologiya*. 2010; 2: 66–72. [in Russian]
21. Маслова О.И., Студеникин В.М., Чибисов И.В. Эффективность применения препарата пантогам сироп 10% (гопанте-новоей кислота) в коррекции когнитивных расстройств у детей. *Вопр. совр. педиатрии*. 2004; 4 (3): 52–7. / Maslova O.I., Studenikin V.M., Chibisov I.V. Effektivnost' primeneniya preparata pantogam sirop 10% (gopanteno-vaia kisloty) v korrektsii kognitivnykh rasstroistv u detei. *Vopr. sovr. pediatrii*. 2004; 4 (3): 52–7. [in Russian]
22. Медведев В.Э., Албантова К.А. Пантогам актив при лечении невротических, связанных со стрессом и соматоформных расстройств у больных кардиологического стационара. *Психические расстройства в общей медицине*. 2009; 2: 40–3. / Medvedev V.E., Albantova K.A. Pantogam aktiv pri lechenii nevroticheskikh, svyazannykh so stressom i somatoformnykh rasstroistv u bol'nykh kardiologicheskogo statsionara. *Psikhicheskie rasstroistva v obshchey meditsine*. 2009; 2: 40–3. [in Russian]

- stressom i somatofornnykh rasstroystv u bol'nykh kardiologicheskogo stacionara. *Mental Disorders in General Medicine*. 2009; 2: 40–3. [in Russian]
23. Медведев В.Э., Епифанов А.В., Зверев К.В. Профилактическая и купирующая терапия психических расстройств у пациентов, перенесших острый коронарный синдром. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2012; 4: 42–8. / Medvedev V.E., Epifanov A.V., Zverev K.V. Profilakticheskaia i kupiruiushchaia terapiia psikhicheskikh rasstroystv u patsientov, perenesshikh ostryi koronarnyi sindrom. *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2012; 4: 42–8. [in Russian]
  24. Медведев В.Э., Израелия А.Ю., Гушанская Е.В., Фролова В.И. Оптимизация терапии негативных расстройств при шизофрении рацематом гопантеновой кислоты. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2013; 6 (15): 630–7. / Medvedev V.E., Israeli-an A.Iu., Gushanskaia E.V., Frolova V.I. Optimizatsiia terapii negativnykh rasstroystv pri shizofrenii ratsematom gopantenovoi kisloty. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2013; 6 (15): 630–7. [in Russian]
  25. Медведев В.Э., Фролова В.И., Гушанская Е.В., Терисраелия А.Ю. Аугментация антипсихотической терапии при шизофрении рацематом гопантеновой кислоты. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2015; 8 (115): 28–34. / Medvedev V.E., Frolova V.I., Gushanskaia E.V., Terisraelian A.Iu. Augmentatsiia antipsikhoticheskoi terapii pri shizofrenii ratsematom gopantenovoi kisloty. *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2015; 8 (115): 28–34. [in Russian]
  26. Медведев В.Э., Фролова В.И., Епифанов А.В. Новые возможности фармакотерапии психических расстройств у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2014; 9 (114): 30–7. / Medvedev V.E., Frolova V.I., Epifanov A.V. Novye vozmozhnosti farmakoterapii psikhicheskikh rasstroystv u patsientov s serdechno-sosudistymi zabolevaniiami. *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2014; 9 (114): 30–7. [in Russian]
  27. Михайлова Н.А., Иващенко Р.А., Мурашина И.В., Камчатнов П.Р. Результаты применения Пантогама у больных с умеренными когнитивными нарушениями сосудистого генеза. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2009; 2: 47–50. / Mikhailova N.A., Ivashchenko R.A., Murashina I.V., Kamchatnov P.R. Rezul'taty primeneniia Pantogama u bol'nykh s umerennymi kognitivnymi narusheniami sosudistogo geneza. *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2009; 2: 47–50. [in Russian]
  28. Моргунов Л.Ю. Диабетическая энцефалопатия. *Доктор.Ру*. 2014; 5 (9): 40–4. / Morgunov L.Iu. Diabeticheskaiia entsefalopatiia. *Doktor.Ru*. 2014; 5 (9): 40–4. [in Russian]
  29. Морозова М.А., Бениашвили А.Г., Бурминский Д.С. Шизофренический дефект как терапевтическая мишень. *Психиатрия*. 2008; 3: 13–20. / Morozova M.A., Beniashvili A.G., Burminskii D.S. Shizofrenicheskii defekt kak terapevticheskaiia mishaen'. *Psikiatriia*. 2008; 3: 13–20. [in Russian]
  30. Мусатова Н.М. Пантокальцин в лечении синдрома гиперактивности и дефицита внимания. *Трудный пациент*. 2006; 6: 41–4. / Musatova N.M. Pantokal'tsin v lechenii sindroma giperaktivnosti i defitsita vnimaniia. *Trudnyi patsient*. 2006; 6: 41–4. [in Russian]
  31. Мярковская О.И., Мярковский В.А., Нурова Ш.Т. и др. Пантокальцин в комплексной терапии у гиперактивных детей с явлениями дефицита внимания. *Вестн. Алматинского гос. ин-та усовершенствования врачей*. 2010; 1 (9): 63–4. / Miarkovskaiia O.I., Miarkovskii V.A., Nurova Sh.T. i dr. Pantokal'tsin v kompleksnoi terapii u giperaktivnykh detei s iavleniiami defitsita vnimaniia. *Vestn. Almatinskogo gos. in-ta usovershenstvovaniia vrachei*. 2010; 1 (9): 63–4. [in Russian]
  32. Незнанов Н.Г., Михайлов В.А., Лукина Л.В., Сафонова Н.Ю. Перспективы применения рац-гопантеновой/ d, l-гопантеновой кислоты (препарат пантогам актив) в лечении аффективных постинсультных нарушений. *Обзор психиатрии и мед. психологии им. В.М.Бехтерева*. 2017; 2: 91–8. / Neznanov N.G., Mikhailov V.A., Lukina L.V., Safonova N.Iu. Perspektivy primeneniia rats-gopantenovoi/ d, l-gopantenovoi kisloty (preparat pantogam aktiv) v lechenii affektivnykh postinsul'tnykh narushenii. *Obzrenie psikiatrii i med. psikhologii im. V.M.Bekhtereva*. 2017; 2: 91–8. [in Russian]
  33. Пальцев А.И., Торгашов М.Н., Воронова Ю.С. и др. Роль боевого стресса в формировании хронического болевого синдрома у участников боевых действий и его лечение препаратом пантогам актив. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2010; 110 (9): 43–6. / Paltsev A.I., Torgashov M.N., Voronova Iu.S. i dr. Rol' boevogo stressa v formirovanii khronicheskogo bolevogo sindroma u uchastnikov boevykh deistvii i ego lechenie preparatom pantogam aktiv. *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2010; 110 (9): 43–6. [in Russian]
  34. Повереннова И.Е., Якунина А.В., Якунин В.А., Савельева Н.Н. Эффективность и переносимость пантогама актив у больных парциальной эпилепсией. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2010; 111: 54–8. / Poverennova I.E., Iakunina A.V., Iakunin V.A., Savel'eva N.N. Effektivnost' i perenosimost' pantogama aktiv u bol'nykh partiial'noi epilepsiei. *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2010; 111: 54–8. [in Russian]
  35. Попов М.Ю., Козловский В.Л. Стратегии фармакологической коррекции когнитивных нарушений у пациентов с параноидной шизофренией, принимающих галоперидол. *Соц. и клин. психиатрия*. 2012; 3 (22): 81–8. / Popov M.Iu., Kozlovskii V.L. Strategii farmakologicheskoi korrektsii kognitivnykh narushenii u patsientov s paranoidnoi shizofreniei, primaiushchikh galoperidol. *Sots. i klin. psikiatriia*. 2012; 3 (22): 81–8. [in Russian]
  36. Попов М.Ю. Адьювантная терапия параноидной шизофренией: оптимизация клинического действия галоперидола. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2012. / Popov M.Iu. Ad'iuvantnaia terapiia paranoidnoi shizofreniei: optimizatsiia klinicheskogo deistviia galoperidola. *Avtooref. dis. ... d-ra med. nauk. SPb.*, 2012. [in Russian]
  37. Попов М.Ю. Применение адьювантных средств для оптимизации клинического действия галоперидола. *Обзор психиатрии и мед. психологии им. В.М.Бехтерева*. 2014; 1: 77–83. / Popov M.Iu. Primenenie ad'iuvantnykh sredstv dlia optimizatsii klinicheskogo deistviia galoperidola. *Obzrenie psikiatrii i med. psikhologii im. V.M.Bekhtereva*. 2014; 1: 77–83. [in Russian]
  38. Рогачева Т.А., Краснослободцева Л.А. Применение препарата Пантогам актив в коррекции когнитивных и астенических расстройств у больных эпилепсией. *Доктор.ру*. 2011; 4 (63): 38–42. / Rogacheva T.A., Krasnoslobodtseva L.A. Primenenie preparata Pantogam aktiv v korrektsii kognitivnykh i astenicheskikh rasstroystv u bol'nykh epilepsiei. *Doktor.ru*. 2011; 4 (63): 38–42. [in Russian]
  39. Смудевич А.Б., Волель Б.А., Терновая Е.С., Никитина Ю.М. Применение препарата пантогам актив (D-, L-гопантеновая кислота) в терапии когнитивных и тревожных расстройств у пациентов с артериальной гипертензией. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2015; 12: 40–9. / Smulevich A.B., Volel' B.A., Ternovaia E.S., Nikitina Iu.M. Primenenie preparata pantogam aktiv (D-, L-gopantenovaiia kislotai) v terapii kognitivnykh i trevozhnykh rasstroystv u patsientov s arterial'noi gipertenziei. *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2015; 12: 40–9. [in Russian]
  40. Собеникова В.В., Читняев Г.Г., Савватеев В.В. Сравнительная оценка эффективности препарата Пантогам актив в терапии когнитивных расстройств. *Психиатрия*. 2010; 6 (48): 41–6. / Sobennikova V.V., Chitniaev G.G., Savvateev V.V. Sravnitel'naia otsenka effektivnosti preparata Pantogam aktiv v terapii kognitivnykh rasstroystv. *Psikiatriia*. 2010; 6 (48): 41–6. [in Russian]
  41. Струтынский А.В., Баранов А.П., Ойноткинова О.Ш. и др. Результаты длительной комбинированной терапии больных хронической сердечной недостаточностью и артериальной гипертензией с тревожно-депрессивными расстройствами. *Вестн. новых мед. технологий*. 2016; 4 (10): 83–191. / Strutynskii A.V., Baranov A.P., Oinotkinova O.Sh. i dr. Rezul'taty dlitel'noi kombinirovannoi terapii bol'nykh khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'iu i arterial'noi gipertenziei s trevozhno-depressivnymi rasstroistvami. *Vestn. novykh med. tekhnologii*. 2016; 4 (10): 83–191. [in Russian]
  42. Суворинова Н.Ю. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью у детей: возможности современной терапии. *Практика педиатра*. 2017; 4: 57–66. / Suvorinova N.Iu. Sindrom defitsita vnimaniia s giperaktivnost'iu u detei: vozmozhnosti sovremennoi terapii. *Praktika pediata*. 2017; 4: 57–66. [in Russian]
  43. Тенюков В.В., Ойноткинова О.Ш., Баранов А.П., Струтынский А.В. Оценка эффективности терапии ноотропными препаратами депрессивных расстройств у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Актуальные направления научных исследований: от теории к практике*. 2016; 1 (7): 79–84. / Tenuikov V.V., Oinotkinova O.Sh., Baranov A.P., Strutynskii A.V. Otsenka effektivnosti terapii nootropnymi preparatami depressivnykh rasstroystv u patsientov s khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'iu. *Aktual'nye napravleniia nauchnykh issledovani: ot teorii k praktike*. 2016; 1 (7): 79–84. [in Russian]
  44. Тумашенко А.Ф. Эффективность пантокальцина в лечении синдрома дефицита внимания с гиперактивностью у детей и подростков. *Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum)*. 2006; 2: 56–8. / Tumashenko A.F. Effektivnost' pantokal'tsina v lechenii sindroma defitsita vnimaniia s giperaktivnost'iu u detei i podrostkov. *Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum)*. 2006; 2: 56–8. [in Russian]
  45. Филиппова Н.В., Аleshina Н.В., Барыльникова Ю.Б. Эффективность и безопасность пантокальцина в комплексной терапии раннего детского аутизма органического и процессуального генеза. *Психическое здоровье*. 2014; 12 (103): 47–51. / Filippova N.V., Aleshina N.V., Baryl'nik Iu.B. Effektivnost' i bezopasnost' pantokal'tsina v kompleksnoi terapii rannego detskogo autizma organicheskogo i protsessual'nogo geneza. *Psikhicheskoe zdorov'e*. 2014; 12 (103): 47–51. [in Russian]
  46. Чутко Л.С., Сурушклина С.Ю., Яковенко Е.А. и др. Задержки психического развития: клинико-электроэнцефалографические особенности и оценка эффективности применения препарата гопантеновой кислоты. *Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum)*. 2014; 3: 38–42. / Chutko L.S., Surushkina S.Iu., Iakovenko E.A. i dr. Zaderzhki psikhicheskogo razvitiia: kliniko-elektroentsefalograficheskie osobennosti i otsenka effektivnosti primeneniia preparata gopantenovoi kisloty. *Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum)*. 2014; 3: 38–42. [in Russian]
  47. Шшишкова В.Н., Зотова Л.И. Применение D,L-рацемата гопантеновой кислоты для лечения когнитивных и тревожных нарушений у женщин с хронической ишемией головного мозга и климатерическим синдромом. *РМЖ*. 2015; 24: 1470–5. / Shishkova V.N., Zotova L.I. Primenenie D,L-ratsematata gopantenovoi kisloty dlia lecheniia kognitivnykh i trevozhnykh narushenii u zhenshchin s khronicheskoi ishemiei golovniia mozga i klimaktericheskim sindromom. *RMZh*. 2015; 24: 1470–5. [in Russian]

48. Alphas L. An industry perspective on the NIMH consensus statement on negative symptoms. *Schizophr Bull* 2006; 32: 225–30.
49. Anshu K, Nair AK, Kumaresan UD et al. Altered attentional processing in male and female rats in a prenatal valproic acid exposure model of autism spectrum disorder. *Autism Res* 2017.
50. Arnold LE, Christopher J, Huestis RD, Smeltzer DJ. Megavitamins for minimal brain dysfunction. A placebo-controlled study. *JAMA* 1978; 240 (24): 2642–3.
51. Ben-Ari Y, Gaiarsa JL, Tyzio R, Khazipov R. GABA: a pioneer transmitter that excites immature neurons and generates primitive oscillations. *Physiol Rev* 2007; 87: 1215–84.
52. Brenner A. The effects of megadoses of selected B complex vitamins on children with hyperkinesia: controlled studies with long-term follow-up. *J Learn Disabil* 1982; 15 (5): 258–64.
53. Bruxel EM, Akutagava-Martins GC, Salatino-Oliveira A et al. GAD1 gene polymorphisms are associated with hyperactivity in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2016; 171 (8): 1099–104.
54. Chen YC, Sudre G, Sharp W et al. Neuroanatomic, epigenetic and genetic differences in monozygotic twins discordant for attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 2017.
55. Gevi F, Zolla L, Gabriele S, Persico AM. Urinary metabolomics of young Italian autistic children supports abnormal tryptophan and purine metabolism. *Mol Autism* 2016; 7: 47.
56. Gromova OA, Troshin IY, Limanova OA et al. Neurotropic, anti-inflammatory and antitumor properties of hopantenic acid: a chemoinformatic analysis of its molecule. Article in Russian. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S.S.Korsakova*. 2015; 115 (5 Pt 2): 61–71.
57. Haslam RH, Dalby JT, Rademaker AW. Effects of megavitamin therapy on children with attention deficit disorders. *Pediatrics* 1984; 74 (1): 103–11.
58. Kashihara K, Ebara T, Yamamoto M et al. Clinical and biochemical effects of calcium-hopantenate on neuroleptics-induced tardive dyskinesia. *Folia Psychiatr Neurol Jpn* 1985; 39 (2): 147–53.
59. Kim YS, Woo J, Lee CJ, Yoon BE. Decreased Glial GABA and Tonic Inhibition in Cerebellum of Mouse Model for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *Exp Neurobiol* 2017; 26 (4): 206–12.
60. Kwon HJ, Kim W, Lim MH. Association between GABA3 Gene Polymorphisms and Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Korean Children. *Psychiatry Investig* 2017; 14 (5): 693–7.
61. Lieberman JA. Dopamine partial agonists: a new class of antipsychotic. *CNS Drugs* 2005; 18 (4): 251–67.
62. Naaijen J, Bralten J, Poelmans G et al. Glutamatergic and GABAergic gene sets in attention-deficit/hyperactivity disorder: association to overlapping traits in ADHD and autism. *Transl Psychiatry* 2017; 7 (1): e999.
63. Ong GL, Miaskowski C, Haldar J. Changes in oxytocin and vasopressin content in posterior pituitary and hypothalamus following pantethine treatment. *Life Sci* 1990; 47 (6): 503–6.
64. Sellini M, Sartori MP, Baccarini S, Bassi R. Various hormonal parameters (ACTH, cortisol, somatotrophic hormone and prolactin) following administration of a single high dose of pantethine in healthy subjects. *Boll Soc Ital Biol Sper* 1987; 63 (2): 143–5.
65. Shieh CH, Hong CJ, Huang YH, Tsai SJ. Potential antidepressant properties of cysteamine on hippocampal BDNF levels and behavioral despair in mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32 (6): 1590–4.
66. Solleveld MM, Schranter A, Puts NAJ et al. Age-dependent, lasting effects of methylphenidate on the GABAergic system of ADHD patients. *Neuroimage Clin* 2017; 15: 812–8.
67. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology. Neuroscientific Basis and Practical Application*. Cambridge University Press, 4th Ed. 2013.
68. Stewart PA, Hyman SL, Schmidt BL et al. Dietary Supplementation in Children with Autism Spectrum Disorders: Common, Insufficient, and Excessive. *J Acad Nutr Diet* 2015; 115 (8): 1237–48.
69. Takuma K, Hara Y, Kataoka S et al. Chronic treatment with valproic acid or sodium butyrate attenuates novel object recognition deficits and hippocampal dendritic spine loss in a mouse model of autism. *Pharmacol Biochem Behav* 2014; 126: 43–9.
70. Tiganov AS, Panteleeva GP, Abramova LI et al. A differential approach to the improvement of prevention and correction of neuroleptic side extrapyramidal disorders with pantogam activ in patients with schizophrenia. Article in Russian. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S.S.Korsakova*. 2017; 117 (2): 72–80.
71. Tsai SJ. Cysteamine-related agents could be potential antidepressants through increasing central BDNF levels. *Med Hypotheses* 2006; 67 (5): 1185–8.
72. Ujjainwala AL, Courtney CD, Rhoads SG et al. Genetic loss of diazepam binding inhibitor in mice impairs social interest. *Genes Brain Behav* 2017.
73. Vécsei L, Alling C, Heilig M, Widerlöv E. Effects of cysteamine and pantethine on open-field behavior, hypothalamic catecholamine concentrations, and somatostatin-induced barrel rotation in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1989; 32 (3): 629–35.
74. Vécsei L, Alling C, Widerlöv E. Comparative studies of intracerebroventricularly administered cysteamine and pantethine in different behavioral tests and on brain catecholamines in rats. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1990; 305: 140–51.
75. Vécsei L, Horváth Z, Tuka B. Old and new neuroendocrine molecules: somatostatin, cysteamine, pantethine and kynurenine. *Ideggyogy Sz* 2014; 67 (3–4): 107–12.
76. Vécsei L, Widerlöv E, Alling C. Effects of pantethine, cysteamine and pantothenic acid on open-field behavior and brain catecholamines in rats. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1989; 300: 14–21.
77. Vécsei L, Widerlöv E, Ekman R, Alling C. Cysteamine and pantethine effects on passive avoidance behavior, shuttle box learning, open-field activity, striatal catecholamines and somatostatin. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1989; 299: 14–27.
78. Vécsei L, Widerlöv E, Ekman R, Alling C. Dose- and time-response effects of pantethine on open-field behavior, and on central neurotransmission in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1990; 35 (1): 165–70.
79. Veenstra-Vander Weele J, Cook EH, King BH et al. Arbaclofen in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder: A Randomized, Controlled, Phase 2 Trial. *Neuropsychopharmacology* 2017; 42 (7): 1390–8.
80. Wang T, Jones RT, Whippen JM, Davis GW. a2s-3 Is Required for Rapid Transsynaptic Homeostatic Signaling. *Cell Rep* 2016; 16 (11): 2875–88.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Быков Юрий Витальевич** – ФГБОУ ВО СтГМУ. E-mail: yubykov@gmail.com

**Беккер Роман Александрович** – исследователь в области психофармакотерапии, Университет им. Давида Бен-Гуриона в Негеве

# Инъекционные вальпроаты в лечении эпилептического статуса. Обзор литературы, клиническое наблюдение

С.Г.Бурд<sup>✉1</sup>, М.Б.Миронов<sup>2</sup>, Ю.В.Рублева<sup>1</sup>, Т.М.Красильщикова<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Медицинский центр детской неврологии и педиатрии. 125371, Россия, Москва, пр-т Андропова, д. 13/32

✉burds@yandex.ru

В статье представлен литературный обзор применения инъекционных форм вальпроатов в лечении эпилептического статуса. Показан клинический случай доброкачественной затылочной эпилепсии со статусным течением приступов, купированных вальпроатом натрия внутривенно. Наши данные и результаты исследований других авторов показали высокую эффективность и переносимость препаратов вальпроевой кислоты в инъекционной форме в лечении эпилептического статуса.

**Ключевые слова:** эпилепсия, эпилептический статус, вальпроаты, инъекционная форма.

**Для цитирования:** Бурд С.Г., Миронов М.Б., Рублева Ю.В., Красильщикова Т.М. Инъекционные вальпроаты в лечении эпилептического статуса.

Обзор литературы, клиническое наблюдение. Consilium Medicum. 2018; 20 (2): 124–127. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.2.124-127

## Case reports

### Injectable valproate in the treatment of status epilepticus. Review of literature, clinical observation

S.G.Burd<sup>✉1</sup>, M.B.Mironov<sup>2</sup>, Yu.V.Rubleva<sup>1</sup>, T.M.Krasilshchikova<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Medical center of pediatric neurology and pediatrics. 125371, Russian Federation, Moscow, prospekt Andropova, d. 13/32

✉burds@yandex.ru

#### Abstract

The article presents a literature review of the use of the injectable forms of valproate in the treatment of epileptic status. A clinical case of benign occipital epilepsy with a statistic course of attacks, stopped with valproic acid derivatives intravenously, is shown.

Our data and the results of other authors' studies showed high efficacy and tolerability of valproic acid preparations in the injectable form in the treatment of epileptic status.

**Key words:** epilepsy, status epilepticus, valproate, injectable form.

**For citation:** Burd S.G., Mironov M.B., Rubleva Yu.V., Krasilshchikova T.M. Injectable valproate in the treatment of status epilepticus. Review of literature, clinical observation. Consilium Medicum. 2018; 20 (2): 124–127. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.2.124-127

Согласно комиссии по классификации и терминологии Международной антиэпилептической лиги, эпилептический статус (ЭС) – это повторяющиеся приступы, характеризующиеся значительной продолжительностью или частотой, без восстановления базисных неврологических функций в межприступный период [1, 2]. Ранее ЭС определялся как продолженный (более 30 мин) эпилептический пароксизм или серийные приступы, при этом в межприступный период сознание флюктуирует. Однако с учетом серьезности состояния и необходимости наиболее быстрого назначения антиэпилептической терапии в настоящее время приступ, продолжающийся более 5 мин, а также более 3 генерализованных судорожных приступов, возникающих в течение 24 ч, расцениваются как состояние, которое может нести угрозу развития ЭС [3].

ЭС может наблюдаться при многих формах эпилепсии, как симптоматических, так и идиопатических [2, 4]. При эпилептических энцефалопатиях данное состояние отмечается достаточно часто, что приводит к выраженным когнитивным и поведенческим нарушениям [4–6]. При этом в ряде случаев ЭС является первым симптомом развития эпилепсии. Также возможно возникновение ЭС вследствие ухудшения течения эпилепсии. Несоблюдение пациентом режима, самостоятельное резкое снижение дозы антиэпилептического препарата (АЭП), замена или отмена АЭП, на-

значение неадекватной терапии, инфекционные заболевания с лихорадкой могут являться причиной развития ЭС. Также ЭС может развиваться при остром или хроническом органическом поражении центральной нервной системы. Данное состояние нередко наблюдается при инсульте, острых и хронических нейроинфекциях, экзогенных интоксикациях (токсические энцефалопатии), прогрессирующих наследственно-дегенеративных заболеваниях. Некоторые указанные заболевания могут сразу дебютировать с ЭС.

Около 5% взрослых больных и 20% детей, страдающих эпилепсией, имели в анамнезе ЭС [7]. Популяционные исследования показывают, что заболеваемость составляет до 60 случаев на 100 тыс. в год, с пиками у детей младшего возраста и пожилых людей [8].

ЭС является жизнеугрожающим состоянием. Смертность при ЭС в условиях отсутствия специализированной помощи составляет до 50% [2, 8]. Также развитие данного состояния несет потенциальный риск развития необратимых изменений в головном мозге, что может значительно ухудшать когнитивные и поведенческие функции, способствовать появлению очаговой неврологической симптоматики, а также приводить к формированию резистентных случаев эпилепсии [9].

В настоящее время мировое неврологическое сообщество пришло к согласию в отношении того, что лечение ЭС

должно осуществляться строго согласно поэтапному протоколу [10]. При этом многочисленные рандомизированные исследования показывают, что препараты группы бензодиазепинов, в частности внутривенный лоразепам или внутримышечный мидазолам, являются наиболее эффективными в лечении в раннем периоде ЭС [11–15]. В России традиционно препаратом 1-го выбора в лечении ЭС многие годы остается диазепам [2]. Из нежелательных эффектов препаратов данной группы необходимо отметить возможность появления следующих осложнений: гипотензия, сердечно-сосудистые нарушения, нарушение функции внешнего дыхания, вялость, сонливость, повышенная утомляемость, атаксия, синдромы привыкания и отмены [2]. Примерно в 30–40% случаев отмечается резистентность к бензодиазепинам.

Внутривенные фенитоин или фенобарбитал широко применяются в лечении ЭС за рубежом. Однако существуют ограничения в назначении данных препаратов: могут быть неэффективными при ряде эпилептических синдромов, нередко возникают проблемы их переносимости. Фенобарбитал и фенитоин могут вызывать сердечные аритмии, гипотонию и угнетения дыхания, что может усугубляться совместным приемом с бензодиазепинами [16].

В последние годы в России появились инъекционные формы других групп АЭП. К ним можно отнести вальпроаты, леветирацетам, лакосамид.

Эффективность производных вальпроевои кислоты (VPA) в виде раствора для инъекций показана в ходе многочисленных исследований.

M.Giroud и соавт. в своей работе показали, что VPA в инъекционной форме является эффективным средством при немедленном лечении ЭС [17]. Быстрая эффективность достигалась прямой начальной инъекцией 15 мг/кг и поддерживалась 5–6-часовой инфузией со скоростью 1 мг/кг в час, начиная через 30 мин после окончания болюса. При этих дозах, которые очень близки к традиционному методу перорального введения, ЭС купировался в течение менее 20 мин в 19 из 23 случаев. Клиническое улучшение сопровождалось исчезновением эпилептической активности, подтверждалось электроэнцефалографией (ЭЭГ). Отсутствие ухудшения концентрации, а также респираторных или сердечно-сосудистых нарушений и поддержание биологических параметров, особенно облегчали лечение этой инъекционной формой VPA.

Польские исследователи показали хорошую эффективность применения производных VPA в инъекционной форме [18]. Ученые наблюдали 20 взрослых пациентов с генерализованным тонико-клоническим статусом и статусом фокальных моторных приступов. Всем пациентам с целью купирования ЭС вводились VPA в болюсной дозе 15 мг/кг массы тела, а затем через 30 мин в виде непрерывной инфузии 1 мг/кг массы тела в час в течение 24 ч. Терапевтический эффект оценивали в зависимости от типа ЭС, его этиологии и временного интервала между наступлением приступов и введением лекарственного средства. Время задержки ответа (время между введением препарата и прекращением судорог) считалось показателем успеха терапии. ЭС блокировался менее чем за 30 мин в 80% случаев (88,8% пациентов – с генерализованным судорожным ЭС и 72,7% пациентов – с ЭС фокальных моторных приступов). Лучший эффект был достигнут у пациентов, у которых ЭС длился менее 3 ч до начала лечения. У 60% пациентов с ЭС повторных приступов время латентности ответа составляло менее 20 мин. Результаты показывают высокую эффективность VPA в лечении ЭС.

В 2003 г. S.Jha и соавт. опубликовали результаты наблюдения за 11 пациентами с ЭС, которым назначался внутривенный вальпроат [19]. Все больные были фармакорезистентны к другим АЭП. Контроль приступов отмечался в 10 случаях из 11 в течение 24–48 ч после начала терапии.

Полученные данные позволили авторам рекомендовать VPA в инъекционной форме как препарат выбора в лечении ЭС, особенно миоклонического и безсудорожного вариантов.

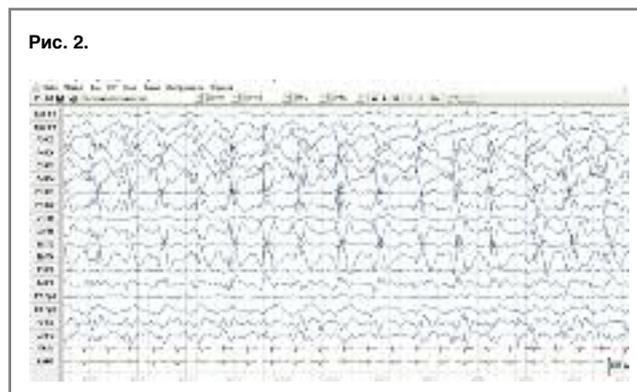
Немецкие ученые сообщили о 102 взрослых пациентах, которые получали внутривенно вальпроат в терапии ЭС [20]. Терапевтическая цель заключалась в постоянном контроле над судорогами, определяемом как успешное прерывание клинической активности приступа менее чем за 15 мин, за которой следует свободный от припадков период во время внутривенной терапии в течение не менее 12 ч. Все побочные эффекты были задокументированы. У 83 из 97 (85,6%) пациентов достигнута терапевтическая эффективность. Серьезные побочные эффекты не были зарегистрированы ни у одного пациента. Мягкие нежелательные эффекты наблюдались в 7 (6,9%) случаях. В выводах своей работы авторы заключают, что внутривенное применение вальпроатов является простым в использовании, безопасным и эффективным в качестве альтернативы фенитоину во всех случаях ЭС.

K.Olsen и соавт. в 2007 г. представили исследование, посвященное влиянию внутривенного вальпроата на ЭС и серийные приступы в группе норвежских пациентов [21]. Под наблюдением находились 41 взрослый пациент (18 мужчин, 23 женщины). Все ранее безуспешно лечились диазепамом. Основным типом приступов 19 пациентов в рамках ЭС или серийных пароксизмов были генерализованные тонико-клонические, в 16 случаях – ЭС с фокальными приступами. В 6 случаях ЭС сопровождался неклассифицированными приступами. Протокол лечения включал введение дозы VPA из расчета 25 мг/кг в течение 30 мин с последующей непрерывной инфузией 100 мг/ч в течение по меньшей мере 24 ч, с дальнейшим переходом на пероральное введение препарата. При отсутствии эффекта вводили общую анестезию (барбитураты/пропофол/мидазолам). При анализе полученных данных ученые отмечают отсутствие серьезных побочных эффектов. При этом в 31 (76%) случае из 41 ЭС и серийные приступы прекратились, и анестезия не требовалась. Из пациентов, получавших вальпроаты в инъекционной форме в течение 3 ч после начала ЭС, только 5% нуждались в анестезии, тогда как у пациентов, получавших лечение через 3–24 ч, 38% нуждались в барбитуратах/пропофоле/мидазоламе. В тех случаях, когда приступы длились более 24 ч до начала лечения, 60% случаев потребовали анестезии.

В публикации китайских ученых проспективно проанализированы 48 пациентов с резистентным судорожным ЭС, которые лечились с помощью внутривенного VPA (30 мг/кг, 6 мг/кг в час) [22]. На фоне введения вальпроата отмечено купирование приступов у 87,5% пациентов в течение 1 ч, и пациенты восстановили исходный психический статус в течение 1 ч после прекращения приема. Побочных эффектов при этом не наблюдалось.

Представляют интерес исследования, посвященные сравнительной эффективности различных АЭП, применяемых в лечении ЭС.

В 2015 г. группа ученых из Института психического здоровья и нейронаук (Индия) провели рандомизированное контролируемое проспективное исследование, целью которого было сравнение эффективности фенитоина, вальпроата и леветирацетама у пациентов с генерализованным судорожным ЭС [23]. Были проведены исследования (n=150) для сравнения эффективности фенитоина (n=50), вальпроата (n=50) и леветирацетама (n=50) вместе с лоразепамом у пациентов с генерализованным судорожным ЭС. Все набранные пациенты получали внутривенно лоразепам (0,1 мг/кг), при неэффективности которого добавочно назначался один из трех АЭП: фенитоин (20 мг/кг), вальпроат (30 мг/кг) и леветирацетам (25 мг/кг). Были проанализированы клинические, этиологические, ЭЭГ-факто-



ры, результаты нейровизуализации. Были оценены показатели эффективности при выписке и в течение 1 мес наблюдения. Во фенитоиновой подгруппе приступы можно было контролировать у 34 (68%) пациентов при введении лоразепама и фенитоина. В подгруппе вальпроатов ( $n=50$ ) статус можно было контролировать у 34 (68%) больных при введении лоразепама совместно с вальпроатами. В подгруппе леветирацетама ( $n=50$ ) судороги можно было контролировать в 39 (78%) случаях при сочетанном применении лоразепама и леветирацетама. Не было статистически значимого различия между подгруппами ( $p=0,44$ ). В целом после лоразепама с добавлением одного из АЭП в 107 из 150 (71,3%) случаев ЭС был купирован; с добавлением 2-го АЭП – 130 из 150 (86,7%) и добавлением 3-го АЭП – 138 из 150 (92%). У 15 пациентов из 110 (13,6%) ЭС блокировался в течение 1 мес: фенитоин – 6, вальпроат – 4 и леветирацетам – 5. При анализе полученных результатов авторы констатируют, что фенитоин, вальпроаты и леветирацетам безопасны и одинаково эффективны после лоразепама в лечении ЭС. Выбор АЭП может быть индивидуализирован на основе сопутствующих заболеваний. ЭС можно было контролировать у 92% пациентов.

Z.Yasiry и S.Shorvon в 2014 г. опубликовали статью, в которой провели метаанализ эффективности пяти АЭП (вальпроаты, лакосамид, леветирацетам, фенобарбитал, фенитоин) у пациентов с бензодиазепин-резистентностью [24]. Наибольшая эффективность была показана при назначении инъекционного вальпроата (75,7% случаев), применение леветирацетама позволило купировать приступы в 68,5% случаев, фенобарбитала – 73,6%, фенитоина – 50,2%.

Одним из представителей внутривенных вальпроатов в России является Конвулекс® раствор для инъекций [25]. В 5 мл раствора (1 ампула) содержится вальпроат натрия 500,0 мг (эквивалент VPA 433,9 мг). Конвулекс® раствор для инъекций применяют для внутривенного введения. При внутривенном медленном введении рекомендованная суточная доза составляет 5–10 мг VPA на 1 кг массы тела. При внутривенном инфузионном введении рекомендованная доза составляет 0,5–1 мг VPA на 1 кг массы тела в час. При переходе с приема внутрь на внутривенное введение дозы не изменяются, первое внутривенное введение рекомендуется через 12 ч после последнего приема внутрь. Введение раствора для инъекций следует заменять приемом препарата внутрь, как только состояние больного это позволит. Первый прием внутрь рекомендуется также через 12 ч после последней инъекции. При необходимости быстрого достижения и поддержания высокой концентрации в плазме рекомендуется следующий подход: внутривенное введение 15 мг/кг за 5 мин, через 30 мин начать инфузию со скоростью 1 мг/кг в час при постоянном мониторинговании концентрации до достижения концентрации в плазме около 75 мкг/мл. Максимальная суточная доза препарата не должна превышать 2500 мг. Средние суточные дозы составляют 20 мг/кг у взрослых и пожилых больных, 25 мг/кг – у подростков,

30 мг/кг – у детей. В качестве инфузионного раствора может использоваться изотонический раствор хлорида натрия, 5% раствор декстрозы, раствор Рингера. Приготовленный раствор для инфузии может быть использован в течение 24 ч, неиспользованный объем раствора уничтожается. Если внутривенно применяются и другие препараты, то Конвулекс® должен вводиться по отдельной системе вливания.

Представляем собственный клинический случай применения инъекционного вальпроата натрия.

### Клинический случай

Пациентка С., 2,5 года. Диагноз: доброкачественная затылочная эпилепсия детства, вариант Панайотопулоса.

Родители девочки обратились с жалобами на повторяющиеся эпилептические приступы в виде остановки деятельности и взгляда, «обмякания», иногда переходящие в левосторонние гемиклонические судороги.

Анамнез заболевания: дебют эпилепсии в 1 год 7 мес, когда возник фокальный приступ после дневного сна, проявляющийся остановкой зрения, с дальнейшим «обмяканием», перешедший в левосторонний гемиклонический приступ. Общая длительность эпизода около 2 ч. Назначен леветирацетам в растворе в дозе 400 мг/сут. Далее приступы со статусным течением продолжались с частотой 1 раз в 2–3 мес.

Анамнез жизни: пациентка от молодых здоровых родителей (матери – 28 лет, отцу – 30 лет). Беременность 2-я, протекала без осложнений. Роды 2-е, на 40-й неделе. При рождении масса тела – 3440 г, рост – 53 см, оценка по шкале Апгар 8–9 баллов. Из роддома выписана на 3-и сутки. Раннее моторное развитие по возрасту.

При осмотре соматический статус без особенностей.

В неврологическом статусе: девочка активна, контактна, очаговой неврологической симптоматики не выявлено.

При проведении магнитно-резонансной томографии головного мозга органической патологии не выявлено.

При проведении видео-ЭЭГ-мониторинга (2,5 года): во время бодрствования регистрируется региональная эпилептиформная активность в виде комплексов острая-медленная волна амплитудой до 200 мкВ, нередко с формированием дуплетов, триплетов и более длительных групп, представленная в правой и левой затылочных областях независимо, периодически отмечается формирование биоциклических разрядов. Эпилептиформная активность по своей морфологии на отдельных эпохах записи сходна с так называемыми доброкачественными эпилептиформными паттернами детства. Во сне отмечается значительное нарастание индекса эпилептиформной активности по сравнению с бодрствованием (рис. 1).

В ходе сна зарегистрирован фокальный приступ, исходящий из правой затылочной области, проявляющийся двигательным беспокойством ребенка, девиацией глаз влево, далее отмечались периодически возникающие гемиклонические судороги в левых конечностях.

На ЭЭГ в этот период отмечено появление продолженной ритмической эпилептиформной активности, исходящей из правой затылочно-задневисочной области, в виде ритмического замедления дельта-диапазона в сочетании с комплексами острая-медленная волна амплитудой до 200 мкВ. Следует отметить, что визуально указанный ЭЭГ-паттерн фокального приступа длительное время не сопровождался значимыми клиническими проявлениями. Далее наблюдается постепенное распространение указанной ритмической активности на все электроды правого полушария и биокципитально (рис. 2). При этом вначале сохранялся амплитудный акцент в правых затылочно-височных областях, с последующей миграцией его в правые лобно-центрально-височные отделы.

В связи с продолжающимся приступом (более 10 мин) состояние было расценено как ЭС, пациентка была госпитализирована в стационар, где для купирования статуса назначены инъекционные вальпроаты (Конвулекс®), ЭС купирован в течение 11 мин. Нежелательные эффекты не отмечены. Далее назначен Конвулекс® сироп в дозе 400 мг/сут.

При дальнейшем наблюдении на фоне комбинации левитирацетама в растворе в дозе 400 мг/сут и Конвулекса 400 мг/сут отмечена выраженная положительная динамика состояния в виде купирования приступов.

Противоэпилептическую терапию переносит удовлетворительно. Побочных эффектов не выявлено. В настоящее время рассматривается вопрос о постепенной отмене левитирацетама.

## Заключение

Наши данные и результаты исследований других авторов показали высокую эффективность и переносимость ВРА-препаратов в инъекционной форме (Конвулекс®) в лечении ЭС.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации. Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Авторы заявляют, что работа не была ранее опубликована в других изданиях.

## Литература/ References

1. Fisher RS, Cross JH, D'Souza C et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia* 2017; 58: 531–542. DOI:10.1111/epi.13671
2. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. М.: Медицина, 2010. / Karlov V.A. Epilepsiya u detei i vzroslykh zhenshchin i muzhchin. M.: Meditsina, 2010. [in Russian]
3. Lowenstein DH, Bleck T, Macdonald RL. It's time to revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia* 1999; 40: 120–2.
4. Мухин К.Ю., Холин А.А., Петрухин А.С. и др. Электро-клиническая характеристика синдрома Ландау–Клеффнера. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2003; 103: 16. / Mukhin K.Yu., Kholin A.A., Petrukhin A.S. i dr. Elektro-klinicheskaja kharakteristika sindroma Landau–Kleffnera. Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova. 2003; 103: 16. [in Russian]
5. Холин А.А. Эпилептический статус в младенческом и раннем детском возрасте. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2010. / Kholin A.A. Epilepticheskii status v mladenc-hskom i rannem detskom vozraste. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. M., 2010. [in Russian]
6. Холин А.А., Ильина Е.С., Лемешко И.Д. и др. Злокачественные мигрирующие пар-

циальные приступы младенчества (наблюдение 13 клинических случаев). Вестн. неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2010; 10: 39–54. / Kholin A.A., Ilina E.S., Lemeshko I.D. i dr. Zlokachestvennye migriuiuushchie partial'nye pristupy mladenchestva (nabliudenie 13 klinicheskikh sluhaev). Vestn. nevrologii, psikiatrii i neirokhirurgii. 2010; 10: 39–54. [in Russian]

7. Мухин К.Ю., Миронов М.Б., Петрухин А.С. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. Руководство для врачей. М.: Системные решения, 2014. / Mukhin K.Yu., Mironov M.B., Petrukhin A.S. Epilepticheskie sindromy. Diagnostika i terapiya. Rukovodstvo dlya vrachei. M.: Sistemnye resheniya, 2014 [in Russian]
8. Rosenow F, Hamer HM, Knake S. The epidemiology of convulsive and nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsia* 2007; 48 (Suppl. 8): S82–4.
9. Гузева В.И. Федеральное руководство по детской неврологии. Под ред. В.И.Гузовой. М.: Специальное издательство медицинских книг, 2016. / Guzeva V.I. Federal'noe rukovodstvo po detskoj nevrologii. Pod red. V.I.Guzevoi. M.: Spetsial'noe izdatel'stvo meditsinskikh knig, 2016. [in Russian]
10. Shorvon S, Baulac M, Cross H et al. The drug treatment of status epilepticus in Europe: consensus document from a workshop at the first London Colloquium on Status Epilepticus. *Epilepsia* 2008; 49: 1277–85. DOI:10.1111/j.1528-1167.2008.01706\_3.x
11. Leppik IE, Derivan AT, Homan RW et al. Double-blind study of lorazepam and diazepam in status epilepticus. *JAMA* 1983; 249: 1452–4.
12. Treiman DM, Meyers PD, Walton NY et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 792–8.
13. Aldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med* 2001; 345: 631–7.
14. Silbergerit R, Lowenstein D, Durkalski V, Conwit R. Neurological Emergency Treatment Trials (NETT) Investigators. RAMPART (Rapid Anticonvulsant Medication Prior to Arrival Trial): a double-blind randomized clinical trial of the efficacy of intramuscular midazolam versus intravenous lorazepam in the prehospital treatment of status epilepticus by paramedics. *Epilepsia* 2011; 52 (Suppl. 8): S45–7. DOI:10.1111/j.1528-1167.2011.03235.x
15. Silbergerit R, Durkalski V, Lowenstein D et al. NETT Investigators, et al. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *N Engl J Med* 2012; 366: 591–600. DOI: 10.1056/NEJMoa1107494
16. Trinka E. What is the relative value of the standard anticonvulsants: Phenytoin and fosphenytoin, phenobarbital, valproate, and levetiracetam? *Epilepsia* 2009; 50 (Suppl. 12): S40–3. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02368.x
17. Giroud M, Gras D, Escousse A et al. Use of injectable valproic acid in status epilepticus. A pilot study. *Drug Invest* 1993; 5: 154–9.
18. Czapinski P, Terczynski A. Intravenous valproic acid administration in status epilepticus. *Neurol Neurochir Pol* 1998; 32 (1): 11–22.
19. Jha S, Jose M, Patel R. Intravenous sodium valproate in status epilepticus. *Neurol India* 2003 Sep; 51 (3): 421–2.
20. Peters CN, Pohlmann-Eden B. Intravenous valproate as an innovative therapy in seizure emergency situations including status epilepticus—experience in 102 adult patients. *Seizure* 2005; 14 (3): 164–9.
21. Olsen KB, Tauboll E, Gjerstad L. Valproate is an effective, well-tolerated drug for treatment of status epilepticus/serial attacks in adults. *Acta Neurol Scand Suppl* 2007; 187: 51–4.
22. Chen L, Feng P, Wang J et al. Intravenous sodium valproate in mainland China for the treatment of diazepam refractory convulsive status epilepticus. *J Clin Neurosci* 2009; 16 (4): 524–6. DOI: 10.1016/j.jocn.2008.06.007
23. Mundlamuri RC, Sinha S, Subbakrishna DK et al. Management of generalised convulsive status epilepticus (SE): A prospective randomised controlled study of combined treatment with intravenous lorazepam with either phenytoin, sodium valproate or levetiracetam Pilot study. *Epilepsy Res* 2015; 114: 52–8. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2015.04.013
24. Yasiry Z, Shorvon SD. The relative effectiveness of five antiepileptic drugs in treatment of benzodiazepine-resistant convulsive status epilepticus: a meta-analysis of published studies. *Seizure* 2014; 23: 167–74.
25. www.rlsnet.ru/tn\_index\_id\_1803.htm

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Бурд Сергей Георгиевич** – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: burds@yandex.ru

**Миронов Михаил Борисович** – канд. мед. наук, зав. лаб. видео-ЭЭГ-мониторинга Медицинского центра детской неврологии и педиатрии. E-mail: mironovmb@mail.ru.

**Рублева Юлия Владимировна** – аспирант каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

**Красильщикова Татьяна Михайловна** – ассистент каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

# Мигрень в клинической практике невролога: тернистый путь к рациональной терапии пациентов

Е.В.Екушева<sup>✉1</sup>, Е.Г.Филатова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации» ФМБА России. 125371, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 91;

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

✉ ekushevaev@mail.ru

Мигрень отличается высокой дезадаптацией и существенным снижением качества жизни пациентов в связи с частотой, длительностью и тяжестью приступов головной боли. Несмотря на широкую распространенность заболевания, путь от постановки диагноза, до подбора эффективной терапии и значимого улучшения качества жизни больных с мигренью порой занимает много лет. Этот вариант первичной головной боли отличается выраженным полиморфизмом приступов, и совсем непросто выбрать оптимальное средство для купирования боли. Наиболее эффективные селективные агонисты 5HT<sub>1B/1D</sub>-рецепторов серотонина (триптаны) недостаточно часто применяются даже у больных с тяжелыми и длительными приступами; не все пациенты осведомлены об их существовании или не удовлетворены их эффектом, что нередко связано с неправильным применением препаратов во время мигренозного приступа. В этой связи предметом активного исследования продолжает оставаться изучение средств из группы триптанов, являющихся наиболее эффективными, патогенетически обоснованными препаратами для терапии мигренозных атак. Анализ клинического применения отечественного препарата Мигрепам® (золмитриптан) для купирования приступов мигрени без ауры продемонстрировал его высокую эффективность, хорошую переносимость и безопасность, а также значительную приверженность пациентов терапии препаратом Мигрепам® в дальнейшем.

**Ключевые слова:** мигрень, триптаны, золмитриптан, Мигрепам.

**Для цитирования:** Екушева Е.В., Филатова Е.Г. Мигрень в клинической практике невролога: тернистый путь к рациональной терапии пациентов. Consilium Medicum. 2018; 20 (2): 128–135. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.2.128-135

## Short survey

### Migraine in the clinical practice of a neurologist: a thorny path to rational therapy of patients

Е.В.Екушева<sup>✉1</sup>, Е.Г.Филатова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institute of Professional Development of FMBA of Russia. 125371, Russian Federation, Moscow, Volokolamskoe sh., d. 91;

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

✉ ekushevaev@mail.ru

#### Abstract

Migraine is characterized by high disadaptation and a significant decrease in the quality of life of patients due to the frequency, duration and severity of attacks of headache. Despite the wide prevalence of the disease, the path from diagnosis, selection of effective therapy and significant improvement in the quality of life of patients with migraine sometimes takes many years. This variant of primary headache is distinguished by a significant polymorphism of attacks of cephalalgia, and it is not at all easy to choose the optimal means for relief of pain. The most effective selective agonists of 5HT<sub>1B/1D</sub> receptors of serotonin (triptans) are not often used even in patients with severe and prolonged attacks, not all patients are aware of their existence or are not satisfied with their effect, which is often associated with improper use of drugs during a migraine attack. In this connection, the study of funds from the group of triptans, which are the most effective, pathogenetically substantiated drugs for the therapy of migraine attacks, continues to be the subject of active research. Analysis of the clinical use of the domestic drug Migreepam® (zolmitriptan) for arresting migraine attacks without an aura demonstrated its high efficacy, good tolerability and safety, and also the high adherence of patients to Migreepam® therapy in the future.

**Key word:** migraine, triptans, zolmitriptan, Migreepam.

**For citation:** Ekusheva E.V., Filatova E.G. Migraine in the clinical practice of a neurologist: a thorny path to rational therapy of patients. Consilium Medicum. 2018; 20 (2): 128–135. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.2.128-135

*...Если больной страдает мигренозным приступом только два раза в месяц, то в наиболее творческом, активном возрасте – между 15 и 45 годами – он теряет из своей жизни целых 2 года! Но ведь у значительного числа людей приступы мигрени бывают чаще, чем два раза в месяц! Нетрудно себе представить, в какую цепь мучительных ощущений превращается их жизнь!*

*Сергей Николаевич Давиденков*

Головная боль (ГБ) является одним из наиболее распространенных расстройств в общей популяции и занимает третье место в ряду причин нетрудоспособности населения среди всех заболеваний в мире [1]. Согласно результатам оценки Глобального бремени заболеваний 2015 г. (Global Burden Burden of Disease – GBD-2015), мигрень нахо-

дится на 6-м месте среди ведущих медицинских причин снижения качества жизни населения в мире и на 1-м месте среди причин нетрудоспособности и выраженной дезадаптации, обусловленных неврологическим заболеванием [2]. Распространенность мигрени в общей популяции по данным различных эпидемиологических исследований со-

составляет 13–15%, или около 1 млрд человек [2, 3], в России эти цифры достигают 20,8%, что составляет более 29 млн человек [4]. Поскольку мигренью страдают в основном люди активного трудоспособного возраста, это заболевание является серьезной медицинской и экономической проблемой в развитых странах мира [5].

Миф о безобидности заболевания давно развеян, так как мигрень является одним из факторов риска развития ишемического инсульта, вероятность которого значительно увеличивается при наличии других предикторов, наибольшее значение среди которых придается курению, применению эстрогенсодержащих гормональных препаратов, наличию мигрени с аурой, артериальной гипертензии и женскому полу [6]. При анализе более 6,5 тыс. историй болезни пациентов с мигренью было обнаружено возникновение у них сердечно-сосудистых заболеваний в 13,1% случаев в течение жизни [7]. При этом показано, что по мере учащения мигренозных приступов в месяц увеличивается и вероятность возникновения сосудистых эпизодов [8]. Следует отметить, что мигрень с аурой в большей степени является фактором риска цереброваскулярных заболеваний, в частности транзиторных ишемических атак, ишемического инсульта, инфаркта миокарда и заболеваний периферических сосудов [8, 9].

Несмотря на выраженную дезадаптацию в связи с тяжелыми приступами у подавляющего большинства больных с мигренью (до 80%) и необходимость в медицинской помощи, лишь меньшая часть из них обращаются к неврологам [10]. Как было показано в популяционном исследовании во Франции с участием 4689 пациентов с мигренью FRAMIG (Medical and therapeutic management of MIGraine in FRAnce), лишь 18% больных с мигренью наблюдаются у врачей по поводу ГБ [11]. В другом проспективном эпидемиологическом исследовании, проведенном в Великобритании, также был обнаружен низкий процент обращаемости больных с мигренью к специалистам. В частности, количество неврологических приемов по поводу цефалгии у женщин составляло 6,4 из 100 пациентов профильного приема в год, а у мужчин – лишь 2,5, причем только 5-я часть этих больных возвращались на повторный прием к неврологам и врачам общей практики [12].

Обращает на себя внимание, что в настоящее время существуют значительные проблемы с диагностикой мигрени, в первую очередь на уровне первичного звена здравоохранения [13]. Несмотря на то что клиническая картина мигренозного приступа известна врачам различных специальностей, в практической деятельности терапевты, врачи общей практики и даже неврологи ошибочно диагностируют у больных с мигренью другие заболевания, например дегенеративно-дистрофические заболевания шейного отдела позвоночника, венозную дисфункцию и др. [4]. В реальной клинической практике пациенты обращаются за консультацией к различным специалистам и получают противоречивые диагнозы, многочисленные исследования, неэффективное лечение и рекомендации. Все это нередко заканчивается отсутствием желания обращаться за помощью и недоверием к врачам, самолечением с периодическими вызовами скорой помощи и прогрессирующим ухудшением качества жизни.

Вместе с тем даже после установленного диагноза «мигрень» врачи не назначают правильной терапии для купирования и профилактики приступов, включающей лекарственные средства с доказанной эффективностью (по данным рандомизированных плацебо-контролируемых исследований), рекомендуемые в адекватных дозах в течение достаточного периода времени [14], так и обязательное последующее наблюдение и осуществления в случае необходимости коррекции лекарственной терапии [15].

Мигрень – это хроническое, наследственно обусловленное заболевание, характеризующееся быстрым развитием

выраженной дезадаптации и снижением качества жизни в связи с частотой, длительностью и тяжестью приступов ГБ. Основное лечение мигрени направлено на профилактику и купирование приступа, включая прием лекарственных средств различных групп. Превентивное лечение назначается индивидуально каждому пациенту и позволяет не только существенно снизить частоту, продолжительность и силу приступов, но и уменьшить выраженность коморбидных нарушений, повысить качество жизни пациента и предотвратить хронизацию мигрени [16, 17].

Купировать мигренозные приступы, особенно тяжелые и длительные атаки с выраженной дезадаптацией, необходимо каждому пациенту, поскольку одним из основных предикторов неблагоприятного течения и дальнейшей хронизации заболевания является именно частота приступов мигрени и злоупотребление анальгетическими средствами для купирования болевых пароксизмов [16]. Практически все больные с мигренью применяют различные препараты для облегчения боли во время приступов. Однако среди большого многообразия анальгетических средств совсем не просто выбрать оптимальное средство для купирования мигренозной атаки: не все из них эффективны во время приступа или имеют побочные эффекты, препятствующие их дальнейшему применению. Это связано с полиморфизмом цефалгических атак по частоте, тяжести, длительности и выраженности сопровождающих их симптомов как у разных пациентов, так и у одного больного при различных приступах [18]. Кроме того, не все клиницисты уделяют внимание важности подбора и обучения пациентов основным принципам использования препаратов, особенно специфических антимигренозных средств или триптанов. Это относится как к дифференцированному выбору препаратов для купирования приступа в зависимости от выраженности болевого синдрома и степени дезадаптации больного, так и к времени приема необходимых лекарственных средств, которые в клинической практике используются, только когда развивается боль высокой интенсивности. В широкомасштабном популяционном исследовании AMPP (American Migraine Prevalence and Prevention study) [19] с участием 120 тыс. человек было показано, что около 1/2 больных применяли анальгетики, 5-я часть – рецептурные препараты, и только около 12% пациентов – специфические средства для купирования мигренозной боли. Причем наиболее эффективные препараты для терапии приступов – селективные агонисты 5-НТ<sub>2B/D</sub>-рецепторов серотонина (триптаны) – большинство больных использовали только в случаях цефалгии высокой интенсивности с яркими сопутствующими симптомами и выраженной дезадаптацией.

Существует парадокс с применением высокоэффективных лекарственных средств из группы триптанов, являющихся «золотым стандартом» лечения мигренозных атак средней и высокой интенсивности, но используемых лишь в небольшом проценте случаев даже у больных с тяжелыми и длительными приступами – от 3 до 13%, как было неоднократно показано в крупных популяционных исследованиях, проведенных в ряде европейских стран [11, 20, 21]. Другими причинами недостаточной приверженности терапии мигренозного приступа триптанами являются непостоянный и/или длительно развивающийся обезболивающий эффект (более 80% пациентов), возврат боли (около 70%) и побочные эффекты (примерно 1/3 больных), что приводит к тому, что более 1/2 пациентов не принимают повторно используемый даже однократно триптан [22]. Вместе с тем основным препятствием для развития должного эффекта является неправильное применение лекарственных средств, в том числе его позднее использование и прием в недостаточной дозе. Это приводит к тому, что подавляющее большинство пациентов не удовлетворены применяемыми препаратами для терапии мигренозных

атак, что, безусловно, служит дополнительным фактором их дезадаптации.

Как известно, часть пациентов «не отвечают» на терапию различными лекарственными средствами. Метаанализ 53 рандомизированных контролируемых исследований эффективности триптанов показал, что около 1/3 больных с мигренью остаются нереспондентами к этой терапии в трех атаках мигрени [23]. Кроме того, не все пациенты хорошо переносят триптаны, лечение представляется им дорогостоящим, а существующий ряд противопоказаний ограничивает активное использование данных препаратов. В этой связи предметом активного исследования и актуальной медико-социальной задачей продолжает оставаться изучение лекарственных средств из группы триптанов для купирования мигренозных приступов.

Несмотря на то что все триптаны относятся к одному классу селективных агонистов 5HT<sub>1B/1D</sub>-рецепторов, они отличаются рядом фармакокинетических особенностей, что определяет эффективность того или иного лекарственного средства и имеет значение в клинической практике. В частности, в сравнительном исследовании триптанов I (суматриптан) и II (золмитриптан) поколения для терапии трех мигренозных приступов у 1445 пациентов стабильную и значимую эффективность показал золмитриптан, достоверно чаще купировавший последовательно все атаки [24, 25]. Устойчивый повторный эффект золмитриптана при лечении нескольких приступов мигрени у одного больного, вероятно, связан с воспроизводимым положительным влиянием лекарственного средства на нейрональные структуры ствола головного мозга, ответственные за развитие мигренозной атаки. Эти особенности золмитриптана объясняют его высокую эффективность при использовании у больных с персистирующей или повторяющейся мигренью, менструальной мигренью, тяжелые и длительные приступы которой нередко трудно купируются или резистентны к лечению, и мигренью с аурой [26, 27]. Важно отметить, что фармакокинетические параметры золмитриптана стабильны у лиц пожилого возраста, что существенно при выборе лекарственной терапии, учитывая высокий процент коморбидной и сопутствующей патологии у этой категории больных.

На сегодняшний день единственным представителем золмитриптана в Российской Федерации является Мигрепам® (АО «Фармацевтическое предприятие "Оболенское"», Россия). Для определения эффективности, переносимости и безопасности применения препарата Мигрепам® (золмитриптан) в купировании приступов мигрени без ауры в Клинике головной боли и вегетативной патологии им. акад. А.Вейна (Москва) было проведено открытое наблюдательное клиническое исследование. Диагноз всем больным устанавливался в соответствии с критериями Международной классификации головной боли 3-го пересмотра (МКГБ-3 бета, 2013) [28].

Критериями включения пациентов в данное исследование были: возраст от 18 до 65 лет; частота приступов мигрени менее 15 эпизодов в месяц (эпизодическая мигрень); назначенная терапия мигренозных атак ибупрофеном и Мигрепамом (золмитриптаном) с прекращением приема любых других препаратов для купирования цефалгии, отсутствие профилактической терапии, способной повлиять на интенсивность, длительность приступов и эффективность ибупрофена и Мигрепам®. К критериям невключения в исследование относились: симптоматические формы мигрени; любые заболевания и состояния, противопоказанием для использования которых являются препараты из группы триптанов и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). До начала терапии применялись клинико-неврологическое исследование пациентов с использованием шкалы MIDAS (Migraine Disability Assessment), индекса HIT-6 (Headache Impact Test-6), визуальной

аналоговой шкалы (ВАШ); магнитно-резонансная томография головного мозга и интракраниальных сосудов и другие необходимые методы исследования для исключения вторичного характера цефалгии. После лечения проводился повторный анализ степени влияния ГБ на повседневную активность пациентов с помощью индекса HIT-6.

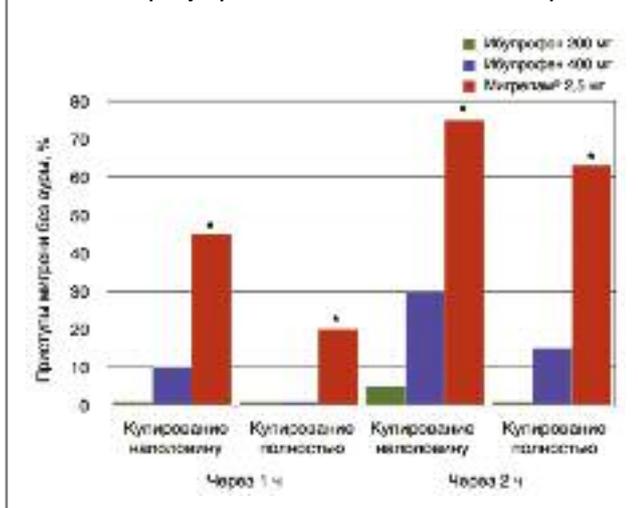
Клинический анализ и объективная оценка эффективности ибупрофена и Мигрепама осуществлялись при помощи заполняемого больными на каждый приступ мигрени без ауры дневника ГБ с анализом интенсивности цефалгии и динамики сопровождающих ее симптомов, оценкой эффективности ибупрофена в дозе 200 и 400 мг и Мигрепама 2,5 мг для купирования приступа, наличия побочных эффектов и рецидива/возврата цефалгии. Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи компьютерной программы Statistica 10 с применением параметрических и непараметрических методов статистики и использованием критериев Стьюдента и Уилкоксона–Манна–Уитни соответственно. Критерием статистической достоверности получаемых результатов считалась общепринятая в медицине величина  $p < 0,05$ .

Дизайн исследования заключался в последовательном купировании пациентами 3 приступов мигрени без ауры в течение первого часа развития болевой атаки перорально ибупрофеном 200 мг (в 1-м приступе), ибупрофеном 400 мг (во 2-м приступе) и Мигрепамом (золмитриптаном) 2,5 мг (в 3-м приступе). При недостаточном эффекте принимаемого средства или возврате ГБ через 2 ч использовалась перорально еще 1 таблетка Мигрепама (золмитриптана) 2,5 мг. Исследование было одобрено Локальным комитетом по этике при Клинике головной боли и вегетативных расстройств им. акад. А.Вейна. Все участники подписали протокол информированного согласия в соответствии с требованием Хельсинкской декларации.

Было исследовано 30 пациентов с мигренью без ауры, средний возраст которых составил  $35,9 \pm 6,3$  года: 24 женщины и 6 мужчин. Возраст дебюта мигрени без ауры составил  $18,5 \pm 5,3$ , длительность заболевания на момент обследования –  $16,5 \pm 3,3$ , наследственный фактор четко прослеживался у 80% пациентов, частота мигренозных приступов составила в среднем 1 раз в неделю; средняя длительность эпизодов цефалгии до начала исследования –  $18,7 \pm 13,3$  ч. У подавляющего большинства пациентов (73,3%) отмечалась пульсирующая ГБ умеренной (6–7 баллов по ВАШ) или сильной интенсивности (8–9 баллов по ВАШ); 10-балльная оценка боли по ВАШ была дана одним пациентом лишь в 1-м приступе. У больных с разной представленностью наблюдались тошнота (93,3%), фотофобия (86,7%), фонофобия (73,3%) и рвота (13,3%). Тяжесть мигренозных приступов и степень дезадаптации у исследуемых пациентов, оцениваемая по шкале MIDAS за последние 3 мес, составили  $15,3 \pm 1,2$  балла, что свидетельствовало о наличии выраженной боли во время приступа мигрени с ограничением повседневной активности. Определение качества жизни в этой когорте больных с помощью индекса HIT-6 до начала исследования показало в среднем  $55,6 \pm 6,3$  балла, что указывало на весомое влияние ГБ на повседневную активность и качество жизни.

У 53,3% женщин наблюдалось возникновение приступов ГБ в начале менструального цикла: за день до начала и/или в первые 2 дня менструации (подтверждено календарем ГБ, где отмечались дни приступов и дни менструации). Эти болевые эпизоды были более интенсивными и длительными, чем мигренозные атаки в другие дни месяца; они тяжелее купировались анальгетическими препаратами. У 29,2% пациентов женского пола в анамнезе было применение противозачаточной эстрогенсодержащей терапии, на фоне приема которой в 20,8% случаев возникло учащение мигренозных приступов и/или они стали более интенсивными.

Рис. 1. Эффективность препарата Мигрепам® 2,5 мг, ибупрофена 200 и 400 мг при купировании ГБ в течение 2 ч после их приема.

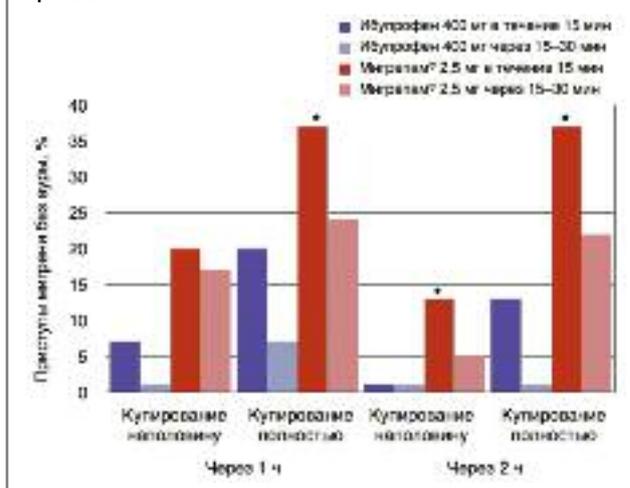


Больные с мигренью без ауры имели другие хронические заболевания вне обострения на момент проведения данного исследования, что могло бы повлиять на их способность следовать инструкциям и выполнять необходимые действия. У 36,7% пациентов наблюдались болевые синдромы экстракраниальной локализации: боль в спине (23,3%) и суставах (10%); аллергические расстройства (36,7%), нарушение сна (33,3%), заболевания желудочно-кишечного тракта (16,7%), дисфункция височно-нижнечелюстного сустава (16,7%) и бруксизм (10%).

Анализ ранее проводимой терапии для купирования болевого синдрома во время мигренозного приступа показал, что большая часть пациентов применяли простые и комбинированные анальгетики (63,3%), почти 1/2 – НПВП (46,7%), меньше 1/3 – триптаны (26,7%) и в небольшом проценте случаев – средства других фармакологических групп (13,3%). Был отмечен достоверно лучший эффект при приеме препаратов из группы триптанов. Поскольку в большем проценте случаев пациенты использовали для купирования боли анальгетики и НПВП при достоверно меньшей удовлетворенности от их использования, были проанализированы причины неиспользования лекарственных средств из группы триптанов с этой целью у исследуемых больных. В 73,3% случаев пациенты не были информированы о возможности применения таких препаратов. Больные, использующие триптаны до проведения настоящего исследования (26,7%), отмечали отсутствие эффекта, неполное купирование и/или возврат ГБ при их применении (16,7%), плохую переносимость препарата или побочные эффекты, не позволяющие в дальнейшем его применять для терапии мигренозной боли (6,7%), в виде чувства «удушья», «жара» и сдавления грудной клетки, парестезий и выраженной слабости, несмотря на купирование цефалгического синдрома; часть пациентов ограничивали стоимость лекарственных средств этой группы (13,3%).

Анализ эффективности всех принимаемых препаратов для терапии приступа мигрени без ауры показал достоверно большее влияние препарата Мигрепам® 2,5 мг в отношении купирования боли уже через 1 ч после его приема, которое через 2 ч достигало значимого эффекта – купирования цефалгии полностью более чем в 1/2 приступов – 56,7% (рис. 1). Через 2 ч у пациентов, принявших Мигрепам® 2,5 мг, процент приступов, купированных наполовину и более, составил 73,3%, а интенсивность «оставшейся» цефалгии не превышала 3 баллов. Ибупрофен в дозе 200 мг практически не влиял на выраженность ГБ на протяжении 2 ч после его приема (см. рис. 1); лишь в 2 приступах интенсивность цефалгии снижалась через 2 ч наполовину при ее изначальной интенсивности 4 балла, при этом пациенты принимали пре-

Рис. 2. Эффективность Мигрепам® 2,5 мг и ибупрофена 400 мг при купировании боли в течение 2 ч в зависимости от времени приема.



парат в течение 15 мин от начала приступа. Таким образом, в подавляющем большинстве приступов (93,3%) при приеме ибупрофена в дозе 200 мг требовался дополнительный прием препарата Мигрепам® 2,5 мг (табл. 1).

Многочисленные работы по изучению эффективности триптанов для терапии приступов мигрени демонстрируют преимущественно более раннего приема этих средств от начала развития болевой атаки [23, 29–31]. В настоящем исследовании все пациенты принимали препараты в течение часа от начала ГБ: в течение 15 мин (30%), в пределах 30 мин (35,6%) и в течение 30–60 мин от начала приступа (34,4%). Анализ эффективности ибупрофена 400 мг и Мигрепама 2,5 мг при купировании цефалгии в течение 2 ч в зависимости от скорости их первоначального приема показал достоверно лучший эффект более раннего использования препаратов: в течение 15 мин от начала развития мигренозной атаки. Наиболее заметный эффект полного купирования боли через 1 и через 2 ч был продемонстрирован у больных, принимающих в этот промежуток времени Мигрепам® 2,5 мг (рис. 2).

Всем пациентам, использующим Мигрепам® 2,5 мг для купирования боли, в достоверно меньшем проценте случаев требовался его дополнительный прием через 2 ч (см. табл. 1). И, напротив, в подавляющем большинстве приступов (93,3%) при приеме ибупрофена в дозе 200 мг больным требовался дополнительный прием Мигрепама 2,5 мг (см. табл. 1).

С учетом этих данных оценивалась эффективность ибупрофена 400 мг и Мигрепама 2,5 мг в течение 24 ч с точки зрения устойчивого эффекта облегчения цефалгии в этот период времени и возврата боли через 24 ч. Анализировались приступы мигрени без ауры с однократным приемом указанных средств для купирования и приступы, когда через 2 ч пациентам требовался дополнительный прием препарата Мигрепам® (рис. 3, 4). При однократном приеме Мигрепама 2,5 мг в 80% случаев был продемонстрирован устойчивый и значительный эффект облегчения цефалгии в течение 24 ч (см. рис. 3), достоверно превышающий противоболевое действие ибупрофена в дозе 400 мг.

Следует обратить внимание, что в 4 (13,3%) приступах после приема Мигрепама 2,5 мг через 2 ч пациентам потребовался повторный прием 2,5 мг препарата с последующим полным купированием боли. У всех больных этой когорты был устойчивый эффект в течение суток и не было возврата боли через 24 ч; 3 человека из этой выборки изначально испытывали интенсивную боль (9 и 10 баллов) и приняли препарат в течение 40–50 мин от начала развития приступа, одна пациентка, ранее не имеющая опыта приема триптанов и чаще наблюдающая 2-дневные приступы

**Таблица 1. Процент приступов мигрени без ауры, при которых возникла необходимость дополнительного приема препарата Мигрепам® 2,5 мг через 2 ч**

Препарат, мг (n=30)	Прием через 2 ч препарата Мигрепам® 2,5 мг, %
Ибупрофен 200	93,3 (28)
Ибупрофен 400	43,3* (13)
Мигрепам® 2,5	13,3* (4)

\*Достоверное отличие пациентов анализируемой группы от исследуемых других групп,  $p < 0,05$ . В скобках указано число приступов мигрени без ауры.



интенсивной цефалгии, использовала повторно препарат из-за опасения «некупирования боли, как и раньше», хотя интенсивность цефалгии через 2 ч снизилась наполовину и более (с 7 до 3 баллов по ВАШ).

Возврат ГБ через 24 ч после однократного приема Мигрепама 2,5 мг (ее повторное усиление или появление после первоначального улучшения) наблюдался в 3 (10%) приступах, при этом изначальная интенсивность цефалгии у этих пациентов была 9 или 10 баллов, а препарат принят в промежутки 30–60 мин от начала приступа. При приеме ибупрофена 400 мг возобновление болевого синдрома через 24 ч отмечалось достоверно чаще – в 2,5 (26,7%) раза. Вместе с тем в тех приступах, когда пациенты после первоначального приема ибупрофена 400 мг для купирования боли добавляли через 2 ч Мигрепам® 2,5 мг, достоверно чаще на-

блюдался устойчивый положительный эффект в течение 24 ч, как и достоверно реже возврат цефалгии спустя 24 ч по сравнению с мигренозными атаками с использованием только ибупрофена 400 мг. Это свидетельствует о значимом противоболевом эффекте Мигрепама (золмитриптана) при купировании мигренозных атак, принимаемого в том числе и спустя 2 ч от начала приступа.

Анализ выраженности сопутствующих цефалгии симптомов в течение 2 ч после применения препаратов для купирования приступа мигрени без ауры продемонстрировал достоверно более быстрый и значимый эффект Мигрепама 2,5 мг, действие которого началось уже в течение первого часа после его приема (рис. 5). Отмечалось достоверное снижение более чем в 2 раза представленности и выраженности тошноты, фотофобии и фонофобии; через 2 ч эти яв-

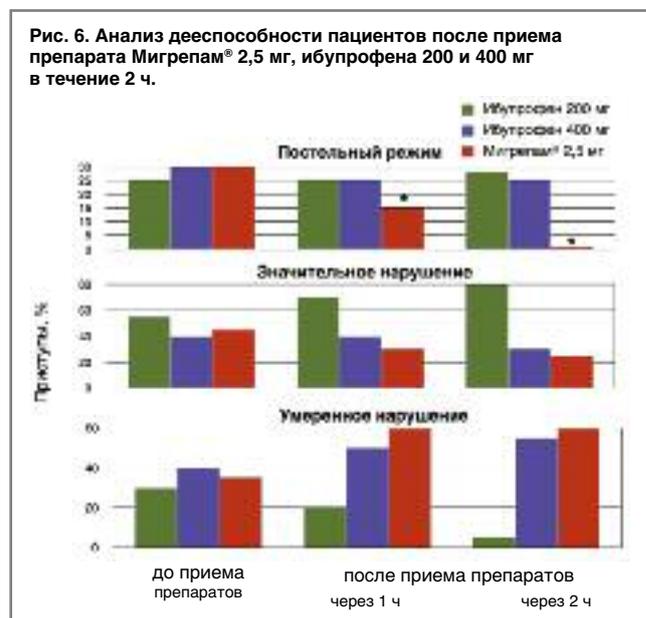
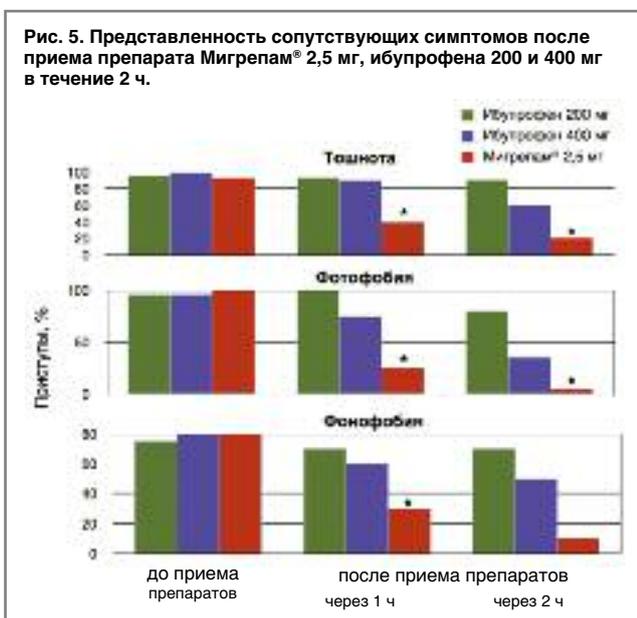


Таблица 2. Индекс удовлетворенности терапией препаратами для купирования приступа мигрени без ауры

Препараты, мг	Индекс удовлетворенности терапией, балл (M±m)
Ибупрофен 200	0,7±0,3
Ибупрофен 400	1,5±0,7
Мигрепам® 2,5	2,5±1,2*

Индекс удовлетворенности терапией: 0 баллов – препарат неэффективен, 1 – недостаточный эффект, 2 – хороший эффект, 3 – отличный эффект; \* достоверное отличие пациентов от других исследуемых,  $p \leq 0,01$ .

ления были минимально выражены, а через 4 ч они наблюдались лишь в 2 приступах. Ибупрофен в дозе 400 мг оказался более эффективным для купирования сопутствующих цефалгии симптомов, чем ибупрофен в дозе 200 мг, однако значимое снижение их представленности (почти в 2 раза) отмечалось лишь через 2 ч после его приема (см. рис. 5). Следует отметить, что добавление Мигрепама 2,5 мг через 2 ч к ибупрофену 400 мг также привело к существенному уменьшению выраженности тошноты, фото- и фонофобии через 4 ч (в 2 раза), чем при приеме только лишь ибупрофена 400 мг. Рвота через 1 и 2 ч от начала приступа отмечалась только у пациентов (3,3%), использующих для купирования болевой атаки ибупрофен в дозе 200 мг.

У всех исследуемых больных во время мигренозных атак отмечалось нарушение общего состояния: значительное расстройство дееспособности в 40% приступов; умеренное нарушение – в 32,2%, и в 27,8% – требовался постельный режим. Наиболее значимое восстановление дееспособности пациентов в течение 2 ч после использования средств для купирования было отмечено только после приема Мигрепама 2,5 мг, тогда как ухудшение общего состояния в этот промежуток времени наблюдалось у больных после использования ибупрофена 200 мг (рис. 6).

Анализ степени влияния ГБ на повседневную активность исследуемых пациентов по шкале НГТ-6 до и после терапии 3 приступов мигрени без ауры показал достоверное улучшение их качества жизни, что, вероятно, обусловлено положительным и достаточно быстрым эффектом Мигрепама в приблизительно 1/3 мигренозных приступов при его однократном приеме, а также существенным влиянием Мигрепама на развитие цефалгии и сопутствующих симптомов при дополнительном приеме 2,5 мг препарата через 2 ч в 1/2 всех приступов.

Все исследуемые хорошо переносили средства для купирования приступа мигрени без ауры при пероральном приеме. Нежелательные побочные реакции после применения ибупрофена в дозе 200 и 400 мг возникали одинаково часто: в 4 (13,3%) приступах в виде изжоги (6,7%), метеоро-

ризма (3,3%) и тахикардии (3,3%). Эти явления длились не более 15 мин и проходили спонтанно, не требуя какой-либо дополнительной коррекции. Побочные реакции после использования Мигрепама отмечались в 23,3% приступов, они были кратковременными, носили слабовыраженный характер, проходили самостоятельно и также не требовали дополнительного вмешательства. Наиболее часто наблюдались головокружение

(16,7%), тяжесть за грудиной или ощущение «сдавления грудной клетки» (13,3%), сухость во рту и «затрудненное дыхание» (10%), чувство «жара или прилива к лицу и груди» (6,7%), сонливость, слабость и парестезии (3,3%). Следует отметить, что ни один пациент не высказал желания по этой причине прекратить прием Мигрепама. Среди всех используемых пациентами в настоящем исследовании средств для терапии приступа

мигрени без ауры безусловный приоритет в плане удовлетворенности терапией (табл. 2) и дальнейшего использования для купирования мигренозной атаки был отдан препарату Мигрепам® 2,5 мг.

Идеальный препарат для купирования мигренозных приступов должен обладать быстрым началом действия и простотой применения; низким процентом возврата ГБ в течение суток; купировать сопутствующие симптомы; быстро восстанавливать общее состояние пациентов, хорошо переноситься и иметь приемлемый профиль безопасности. «Золотым стандартом» для оценки эффективности любого лекарственного средства для терапии мигренозного приступа считается процент приступов, в которых болевой синдром купирован полностью в пределах 2 ч без использования других обезболивающих средств и повторения приступа ГБ в течение 24 ч.

Настоящее исследование носило открытый характер, не было плацебо-контролируемым. Тем не менее анализ клинического применения лекарственных средств для купирования приступа мигрени без ауры показал безусловное преимущество препарата Мигрепам® (золмитриптан) 2,5 мг для терапии мигренозной атаки: высокую эффективность в отношении купирования ГБ и сопутствующих симптомов и существенного снижения дезадаптации больных, достоверно определяемые у исследуемых по сравнению с ибупрофеном в дозе 200 и 400 мг; его хорошую переносимость и безопасность при использовании.

Несмотря на известные ограничения при оценке полученных в исследовании результатов с позиций доказательной медицины, нам удалось продемонстрировать во многом сходные данные с ранее проведенными двойными слепыми плацебо-контролируемыми исследованиями [21, 24–27], в частности с рассматриваемыми в Кохрановском обзоре 2014 г. 25 рандомизированными двойными слепыми контролируемые исследованиями (n=20 162) эффективности золмитриптана для терапии мигренозных атак по сравнению с плацебо и другими средствами для купирования боли [25]. Сопоставимым оказалось отсутствие боли через 2 ч после приема Мигрепама 2,5 мг – в 56,7% приступах (62% по данным J.Schoepen и соавт. [32] при анализе золмитриптана 2,5 мг), как и устойчивый эффект в течение 24 ч в 80% приступов после приема Мигрепама 2,5 мг (80% по результатам А.Маускор и соавт. [33] при анализе 50 тыс. приступов мигрени без ауры, для купирования которых использовался золмитриптан 2,5 мг, и 82% – согласно данным G.Allais и соавт. [34]). Продемонстрирована высокая эффективность Мигрепама (золмитриптана) 2,5 мг при купировании сопутствующих боли симптомов: представленность тошноты, фото- и фонофобии через 2 ч после его приема составила соответственно 16,5, 6,7 и 13,3%, как и устойчивое положительное влияние препарата в течение 24 ч. Важными показателями эффективности Мигрепама явились быстрое начало действия препарата – уже в течение часа после его приема; полное восстановление повседневной активности больного в день приема препарата; хорошая переносимость лечения и желание пациентов продолжать использовать Мигрепам® для купирования приступов мигрени и в дальнейшем (согласно индексу удовлетворенности терапией). Эти данные согласуются с полученными ранее в исследовании G.Shapiro и соавт. [35], где больные использовали в течение 6 мес золмитриптан 2,5 мг для терапии приступов мигрени без ауры, после которого 76% больных высказали желание продолжать использовать этот препарат и в дальнейшем.

В настоящем исследовании показан выраженный эффект раннего применения Мигрепама 2,5 мг – в течение 15 мин от начала приступа мигрени без ауры: все эти болевые атаки через 2 ч были купированы полностью, наблюдался устойчивый положительный эффект в течение 24 ч, и не было возврата цефалгии через 24 ч. Полученные дан-

ные также согласуются с ранее продемонстрированным преимуществом более раннего применения триптанов для купирования боли [23, 29–31], что связано с прерыванием развития процессов центральной сенситизации и аллодинии [31]. Следует отметить, что женщины, купировавшие таким образом приступы мигрени за 2 дня или первые дни менструации, отметили значительно больший эффект при приеме Мигрепама в течение 15 мин, чем от используемых ранее анальгетических препаратов, и индекс удовлетворенности терапией в этих приступах составил 3 балла, т.е. отличный эффект от лечения. Применение ибупрофена в дозе 200 мг для купирования мигренозных приступов не оказало должного эффекта у исследуемых пациентов: в течение 2 ч после его приема в подавляющем числе приступов наблюдались усиление ГБ и сопутствующих симптомов и ухудшение общего состояния. Ибупрофен в дозе 400 мг оказал больший эффект, особенно при раннем приеме. Вместе с тем его действие возникало гораздо медленнее по сравнению с Мигрепамом 2,5 мг, чаще наблюдалось неполное купирование или возврат ГБ через 24 ч, что требовало дополнительного приема лекарственных средств.

Таким образом, анализ клинического применения отечественного препарата Мигрепам® (золмитриптан) 2,5 мг для терапии приступов мигрени без ауры продемонстрировал его высокую эффективность, хорошую переносимость и безопасность, а также высокую приверженность пациентов терапии Мигрепамом в дальнейшем.

#### Литература/References

- Steiner TJ, Birbeck GL, Jensen RH et al. Headache disorders are third cause of disability worldwide. *J Headache Pain* 2015; 16: 58. DOI: 10.1186/s10194-015-0544-2
- Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; 388: 1545–602. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31678-6
- Tietjen GE, Collins SA. Hypercoagulability and migraine. *Headache* 2018; 58 (1): 173–83. <http://dx.doi.org/10.1111/head.13044>
- Ayzenberg I, Katsarava Z, Sborowski A et al. The prevalence of primary headache disorders in Russia: A countrywide survey. *Cephalalgia* 2012; 32 (5): 373–81. DOI: 10.1177/0333102412438977
- Bakar NA, Tanprawate S, Lambru G et al. Quality of life in primary headache disorders: A review. *Cephalalgia* 2016; 36 (1): 67–91. DOI: 10.1177/0333102415580099
- Sheikh HU, Pavlovic J, Loder E, Burch R. Risk of stroke associated with use of estrogen containing contraceptives in women with migraine: a systematic review. *Headache* 2017. DOI: 10.1111/head.13229
- Buse DC, Reed ML, Fanning KM et al. Cardiovascular events, conditions, and procedures among people with episodic migraine in the US population: results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) study. *Headache* 2017; 57: 31–44. DOI: 10.1111/head.12962
- Peng K-P, Chen Y-T, Fuh J-L et al. Migraine and incidence of ischemic stroke: A nationwide population-based study. *Cephalalgia* 2017; 37 (4): 327–35. <http://dx.doi.org/10.1177/0333102416642602>
- Sacco S, Ricci S, Carolei A. Migraine and vascular diseases: a review of the evidence and potential implications for management. *Cephalalgia* 2012; 32: 785–95. DOI: 10.1177/0333102412451361
- Wenzel R, Dortch M, Cady R. Migraine headache misconceptions: Barriers to effective care. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 638–48. DOI: 10.1592/phco.24.6.638.34751
- Lucas C, Chaffaut C, Artaz MA, Lanteri-Minet M. FRAMIG 2000: Medical and therapeutic management of migraine in France. *Cephalalgia* 2005; 25: 267–79. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2004.00851.x
- Latinovic R, Gulliford M, Ridsdale L. Headache and migraine in primary care: consultation, prescription, and referral rates in a large population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 385–7. DOI: 10.1136/jnnp.2005.073221
- Minen MT, Loder E, Tishler L, Silbersweig D. Migraine diagnosis and treatment: A knowledge and needs assessment among primary care providers. *Cephalalgia* 2016; 36 (4): 358–70. <http://dx.doi.org/10.1177/0333102415593086>
- Екушева Е.В. Оптимальные подходы к купированию приступа мигрени: прошлое, настоящее и будущее. *PMЖ*. 2012; 10: 522–8. / Ekushева E.V. Optimal'nye podkhody k kupirovaniyu pristupa migreni: proshloe, nastoiashchee i budushchee. *RMZh*. 2012; 10: 522–8. [in Russian]

15. Екушева Е.В., Филатова Е.Г. Головная боль, вызванная сексуальной активностью. Журн. неврологии и психиатрии им. Корсакова. 2003; 103 (10): 21–5. / Ekusheva E.V., Filatova E.G. Golovnaia bol', vyzvannaia seksual'noi aktivnost'iu. Zhurn. neurologii i psikiatrii im. Korsakova. 2003; 103 (10): 21–5. [in Russian]
16. Cho S-J, Chu MK. Risk factors of chronic daily headache or chronic migraine. *Curr Pain Headache Rep* 2015; 19: 465. DOI: 10.1007/s11916-014-0465-9
17. Екушева Е.В., Осипова В.В., Артеменко А.Р. Диагностика рефрактерных форм хронической первичной головной боли. Журн. неврологии и психиатрии им. Корсакова. 2017; 117 (1–2): 48–53. DOI: 10.17116/jnevro20171171248-53 / Ekusheva E.V., Osipova V.V., Artemenko A.R. Diagnostika refrakternykh form khronicheskoi pervichnoi golovnoi boli. Zhurn. neurologii i psikiatrii im. Korsakova. 2017; 117 (1–2): 48–53. DOI: 10.17116/jnevro20171171248-53 [in Russian]
18. Rizzoli PB. Acute and preventive treatment of migraine. *Continuum (Minneapolis)* 2012; 18 (4): 764–82. DOI: 10.1212/01.CON.0000418641.45522.3b
19. Diamond S, Bigal ME, Silberstein S. Patterns of diagnosis and acute and preventive treatment for migraine in the United States: Results from American Migraine Prevalence and Preventive study. *Headache* 2007; 47: 355–63. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2006.00631.x
20. Lucas C, Auray JP, Gaudin AF et al. Use and misuse of triptans in France: Data from the GRIM 2000 population survey. *Cephalalgia* 2004; 24: 197–205. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2003.00651.x
21. MacGregor EA, Brandes J, Eikermann A. Migraine prevalence and treatment patterns: the global migraine and zolmitriptan evaluation survey MAZE. *Headache* 2003; 43: 19–26. PMID: 12864754
22. Ifergane G, Wirguin I, Shvartzman P. Triptans – Why once? *Headache* 2006; 46: 1261–3. [http://dx.Doi.org/10.1111/j.1526-4610.2006.00435.x](http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-4610.2006.00435.x)
23. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5HT1B/1D agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet* 2001; 358: 1668–75. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06711-3
24. Gallagner RM, Dennish G, Spierings ELH, Chitra R. A comparative trial of zolmitriptan and sumatriptan for the acute oral treatment of migraine. *Headache* 2000; 40: 119–28. PMID: 10759911
25. Bird S, Derry S, Moore RA. Zolmitriptan for acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 5: CD008616. DOI: 10.1002/14651858.CD008616.pub2
26. Spierings EL, Brandes JL, Kudrow DB et al. Randomized, double-blind, placebo controlled, parallel-group, multi-center study of the safety and efficacy of ADAM zolmitriptan for the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 2018; 38 (2): 215–24. DOI: 10.1177/0333102417737765
27. Loder E, Silberstein SD, Abu-Shakra S et al. Efficacy and tolerability of oral zolmitriptan in menstrually associated migraine: a randomized, prospective, parallelgroup, double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2004; 44: 120–30. PMID: 14756849
28. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33 (9): 629–808. DOI: 10.1177/0333102413485658
29. Ferrari MD. Should we advise patients to treat migraine attacks early? *Cephalalgia* 2004; 24: 915–7. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2004.00834.x
30. Dodick DW. Triptan nonresponder studies: implications for clinical practice. *Headache* 2005; 45: 156–62. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2005.05031.x
31. Burstein R, Collins B, Jakubowski M. Defeating migraine pain with triptans: a race against the development of cutaneous allodynia. *Ann Neurol* 2004; 55: 19–26. DOI: 10.1002/ana.10786
32. Schoenen J, Sawyer J. Zolmitriptan (Zomig, 311C90), a novel dual central and peripheral 5HT 1B/1D agonist: an overview of efficacy. *Cephalalgia* 1997; 17: 28–40. DOI: 10.1177/0333102497017S1805
33. Mäskop A, Farkkila M, Hering-Hanit R et al. Zolmitriptan is effective for the treatment of persistent and recurrent migraine headache. *Cur Med Res Opin* 1999; 15 (4): 282–9. DOI: 10.1185/03007999909116498
34. Allais G, Tullo V, Benedetto C et al. Efficacy of frovatriptan in the acute treatment of menstrually related migraine: analysis of a double blind, randomized, multicenter, Italian, comparative study versus zolmitriptan. *Neurol Sci* 2011; 32 (1): S99–104. DOI: 10.1007/s10072-011-0547-y
35. Shapero G, Dowson A, Lacoste J-P, Almqvist P. Improved migraine management in primary care: results of a patient treatment experience study using zolmitriptan orally disintegrating tablet. *Int J Clin Pract* 2006; 60 (12): 1530–5. DOI:10.1111/j.1742-1241.2006.01208

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Екушева Евгения Викторовна** – д-р мед. наук, проф. каф. нервных болезней ФГБОУ ДПО ИПК. E-mail: ekushevaev@mail.ru  
**Филатова Елена Глебовна** – д-р мед. наук, проф. каф. нервных болезней ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

# Дифференцированная терапия витамином D: современный подход к лечению коморбидной патологии

М.Н.Кирпикова✉

ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России. 153000, Россия, Иваново, Шереметевский пр-т, д. 8; Лечебно-диагностический центр остеопороза и артроза. 153002, Россия, Иваново, ул. Демидова, д. 9

✉mkirp@yandex.ru

В статье изложены современные представления о роли кальция и витамина D в метаболических процессах костной ткани в норме и патологии. Рассмотрены современные данные о метаболизме витамина D, его многочисленные внескелетные эффекты и значение при коморбидной патологии. Отражены принципы лечения остеопороза с точки зрения дифференцированного применения нативной формы и активных метаболитов витамина D, в частности, наиболее распространенной на практике и изученной формы – альфакальцидола (Альфа D<sub>3</sub>-Тева®).

**Ключевые слова:** витамин D, остеопороз, кальций, альфакальцидол, нативный витамин D, кальций-фосфорный обмен, снижение риска падений и переломов.

**Для цитирования:** Кирпикова М.Н. Дифференцированная терапия витамином D: современный подход к лечению коморбидной патологии. Consilium Medicum. 2018; 20 (2): 136–140. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.2.136-140

## Review

### Differentiation therapy with vitamin D: modern treatment approach to comorbid pathology management

М.Н.Кирпикова✉

Ivanovo State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation. 153000, Russian Federation, Ivanovo, Sheremetevskii pr-t, d. 8; Therapeutic and diagnostic center of osteoporosis and arthrosis. 153002, Russian Federation, Ivanovo, ul. Demidova, d. 9

✉mkirp@yandex.ru

#### Abstract

The article provides a contemporary view on calcium and vitamin D role in bone tissue metabolic processes in health and pathology. Current data on vitamin D metabolism, its numerous extraskeletal effects and significance in comorbid pathology are considered. The principles of osteoporosis treatment in terms of differentiated application of native form and active vitamin D metabolites, in particular the most common and studied form – alfacalcidol (Alpha D<sub>3</sub>-Teva®), are presented.

**Key words:** vitamin D, osteoporosis, calcium, alfacalcidol, native vitamin D, calcium and phosphate metabolism, fall and fractures risk reduction.

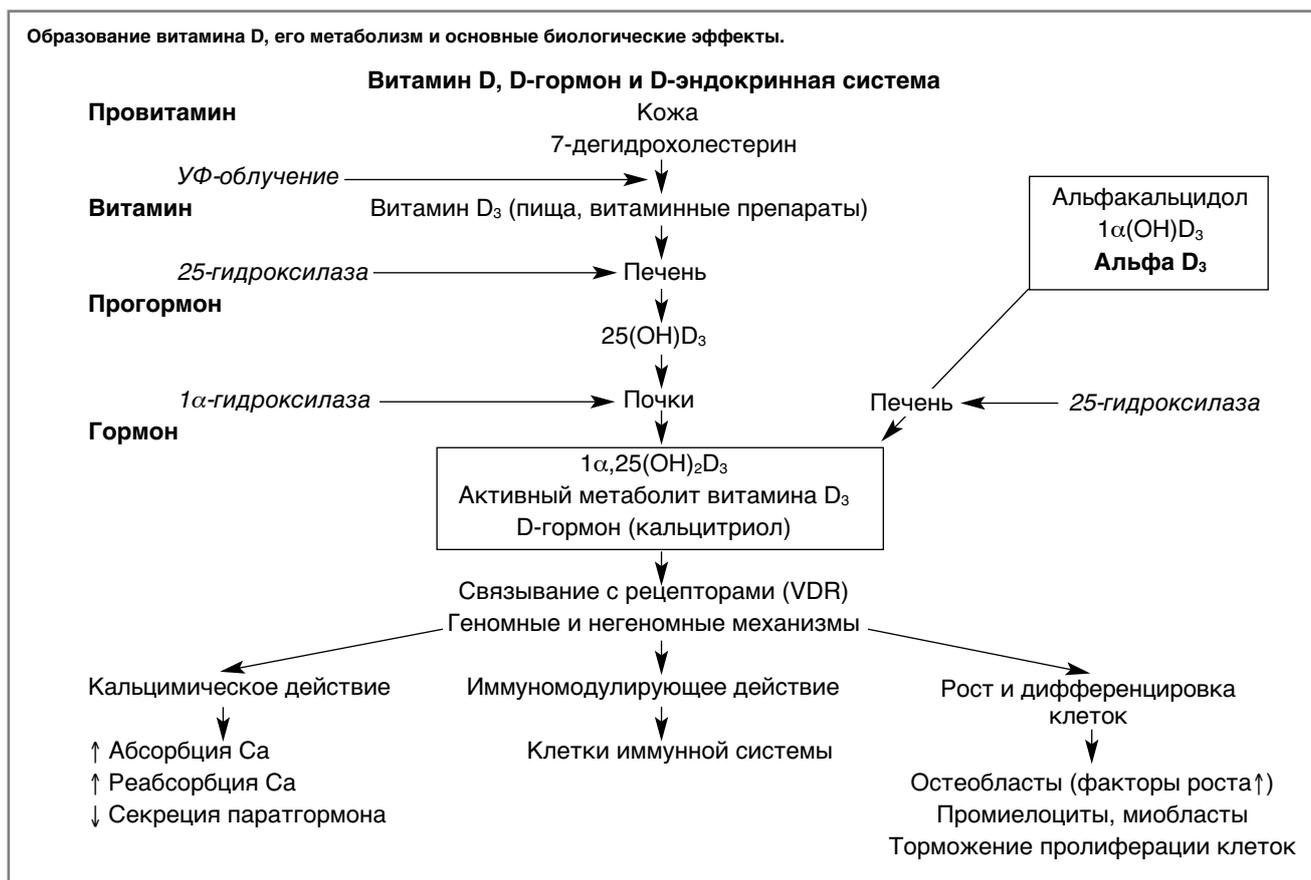
**For citation:** Kirpikova M.N. Differentiation therapy with vitamin D: modern treatment approach to comorbid pathology management. Consilium Medicum. 2018; 20 (2): 136–140. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.2.136-140

Последние десятилетия показывают устойчивое увеличение продолжительности жизни населения, приоритетную потребность в улучшении качества жизни, которое у пожилых пациентов во многом зависит от состояния костно-мышечной системы. Остеопороз (ОП) – наиболее часто встречающееся заболевание скелета, которое характеризуется уменьшением костной массы и нарушением микроархитектоники кости, снижением ее прочности и повышением риска возникновения переломов, представляющих значимую социально-экономическую и медицинскую проблему. В настоящее время благодаря огромной работе, проводимой Российской ассоциацией по остеопорозу, научно обоснованы и разработаны принципы диагностики, лечения и профилактики, активно внедряющиеся в практическое здравоохранение. Таким образом, созданы условия для привлечения врачей различных специальностей в решение данной проблемы.

В настоящее время для лечения ОП применяются различные группы препаратов, в том числе новые патогенетические средства, назначение которых проводится в сочетании с препаратами кальция и витамина D. Роль последних активно пересматривается в последнее время. Под витамином D рассматривается группа химических соединений, отличающихся по строению и биологической активности, но обладающих общим антирахитическим свойством. В медицинской практике используют преимущественно витамин D<sub>2</sub> (эргокальциферол) и D<sub>3</sub> (холекальциферол). Витамин D<sub>2</sub> имеет природный провитамин – эргостерин, относящийся

к стеринам растительного происхождения; для человека его источником служат продукты питания. Предшественником витамина D<sub>3</sub> является 7-гидроксихолестерин, содержащийся в животных жирах, в частности в клетках кожи человека. Под влиянием небольших доз ультрафиолетовых лучей типа В 7-гидроксихолестерин превращается в провитамин D, являющийся биологически инертным и медленно изомеризующимся в витамин D<sub>3</sub>. Дальнейшая биотрансформация витамина D<sub>3</sub> осуществляется в печени, где происходит его гидроксилирование при помощи фермента 25-гидроксилазы до 25(ОН)D<sub>3</sub> (25-оксихолекальциферол). Эта форма витамина является транспортной, так как она переносится в крови витамин-D-связывающим белком к почкам, где при их нормальном функционировании 25(ОН)D<sub>3</sub> при помощи 1α-гидроксилазы трансформируется в 1,25(ОН)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (1,25-диоксихолекальциферол, или кальцитриол) – активную, или гормональную, форму витамина, связывающуюся с клеточными рецепторами [1].

Таким образом, 25-оксихолекальциферол – это основной циркулирующий в крови метаболит, отражающий суммарное количество витамина D, произведенного кожей и полученного из продуктов питания. Поскольку данный метаболит характеризуется длительным периодом полужизни, то именно он используется в качестве маркера уровня витамина D в организме. Биологическое действие витамина D осуществляется посредством связывания его активной формы с рецепторами, имеющимися в клетках многих органов и тканей (см. рисунок): в кишечнике, поч-



ках, костях, головном мозге, сердце, поджелудочной железе и паращитовидной железе, коже, клетках иммунной системы, органах репродуктивной системы и др. [1]. В исследованиях был расшифрован механизм действия витамина D посредством его участия в регуляции процессов экспрессии генов, транскрипции ДНК и РНК, сопровождающегося синтезом специфических протеидов [2]. Итак, витамин D объединяет группу сходных по химическому строению форм нативного витамина –  $D_2$  и  $D_3$ , обладающих мощным регулирующим влиянием на кальций-фосфорный обмен и другими важными биологическими эффектами [3]. Витамин  $D_2$  (эргокальциферол) поступает в организм с пищей и содержится преимущественно в жирных сортах рыбы (сельдь, скумбрия, лосось), рыбьем жире, сливочном масле, молоке, яичном желтке. Витамин  $D_3$  (холекальциферол) синтезируется в коже под воздействием ультрафиолетового излучения  $\beta$ -диапазона. На его синтез влияют такие факторы, как широта расположения региона проживания, продолжительность дня, время года, погодные условия, пигментация и площадь кожи человека, не прикрытого одеждой. При этом следует учитывать, что эндогенное образование витамина D в организме является преобладающим – примерно 80%, и только около 20% поступает из экзогенных источников. Зимой в странах, расположенных в северных широтах, ультрафиолетовая активность приближается к нулевой отметке, и в период с октября по март синтез витамина D практически отсутствует, что определяет выраженный дефицит витамина D у населения этих широт [4].

Кроме того, с возрастом способность кожи производить витамин  $D_3$  уменьшается, а после 65 лет она может снижаться более чем в 4 раза [5], что также вызывает дефицитные состояния. Далее витамин D гидроксилируется в печени до неактивного метаболита – 25-гидроксиовитамина D [ $25(OH)D$ ], уровень этого вещества используется в лабораторной диагностике как маркер содержания витамина D. Дефицит витамина D определяется по уровню  $25(OH)D$  в сыворотке крови при значениях менее 20 нг/мл; уровень

$25(OH)D$  более 20 нг/мл, но менее 30 нг/мл расценивается как «недостаточность» витамина D, а уровень более 30 нг/мл – как целевой уровень витамина D [4]. Для проявления физиологической активности  $25(OH)D$  гидроксилируется в почках до активной формы 1,25-дигидроксиовитамина D [ $1,25(OH)_2D$ ], называемой также D-гормоном, или кальцитриолом. На регуляцию синтеза  $1,25(OH)_2D$  в почках оказывает непосредственное влияние циркулирующий в крови паратгормон, регулируемый по принципу обратной связи как уровнем самого D-гормона, так и концентрацией кальция в плазме крови. Следует учитывать, что концентрация  $1,25(OH)_2D$  в сыворотке крови снижается только тогда, когда дефицит витамина D не достигнет критических значений [6].

В кишечнике витамин  $D_3$  регулирует активное всасывание поступающего с пищей кальция. Таким образом, усвоение кальция почти полностью зависит от действия этого гормона, а в почках он наряду с другими гормонами регулирует реабсорбцию кальция. D-гормон способствует заживлению микропереломов, повышает активность остеобластов и способствует минерализации костного матрикса, что приводит к повышению прочности минеральной плотности кости и снижению риска переломов. Уменьшение содержания  $1,25(OH)_2D$  и уровня кальция в плазме крови, в свою очередь, может вызывать пролиферацию клеток паращитовидной железы и увеличение секреции паратгормона. Вторичный гиперпаратиреоз вызывает опосредованную остеокластами резорбцию кости, нарушение процессов ремоделирования и минерализации костной ткани и как результат – снижение ее плотности и изменение костной архитектуры.

В функционировании нервно-мышечной системы также доказана важнейшая роль D-гормона. Кальций-зависимыми процессами считаются проведение импульсов с двигательных нервов на поперечнополосатую мускулатуру и сократимость последней. Рецепторы к  $1,25(OH)_2D$  присутствуют в мышечных клетках, 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, безусловно, имеет значение при нарушении двигательной активности, координации движений и в итоге приводит к повышению риска падений, что особенно значимо в пожилом возрасте. В этой связи особого внимания заслуживают результаты метаанализа рандомизированных контролируемых исследований – значительное снижение риска падений пациентов при приеме препаратов витамина D по сравнению с пациентами группы контроля [7]. По мнению многих ученых, дефицит витамина D ассоциируется с нарушением не только кальций-фосфорного обмена и нервно-мышечной проводимости, но и функции иммунной системы с прогрессированием системного воспаления и онкологических заболеваний, повышением смертности. Подтверждением служат факты, что многие клетки имеют рецепторы к витамину D, а в некоторых тканях присутствует собственная  $1\alpha$ -гидроксилаза для образования активной формы D-гормона, и они могут локально генерировать высокие внутриклеточные концентрации  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  для собственных регуляторных целей. Белки, участвующие в пролиферации, дифференцировке и апоптозе клеток, кодируются множеством генов, экспрессия которых регулируется также витамином D [8]. На сегодняшний день обнаружено, что распространенность аутоиммунных заболеваний растет по мере удаления региона от экватора, и жители стран с низким уровнем ежегодной инсоляции занимают лидирующие места в мире по распространенности аутоиммунных заболеваний: Финляндия имеет первое место по числу больных сахарным диабетом, Шотландия – по числу лиц с рассеянным склерозом [9]. Обнаружение в 1983 г. рецепторов к витамину D на поверхности мононуклеарных клеток периферической крови стимулировало изучение потенциальной роли витамина D в регуляции активности иммунной системы и попытки использовать его для коррекции имеющихся аутоиммунных нарушений [8]. Заболеваниями, в терапии которых с успехом применялся витамин D, явились рассеянный склероз и экспериментальные модели аутоиммунного энцефаломиелимита у животных моделей, где исследователями было достигнуто значительное улучшение клинического течения заболевания, но эксперимент осложнился развитием гиперкальциемии [10]; сахарный диабет типа 1, при котором высокие дозы витамина D обеспечили подавление аутоагрессии и остановили деструкцию клеток поджелудочной железы [11]. Похожие результаты описаны для моделей системной красной волчанки [12], воспалительных заболеваний кишечника [13], ревматоидного артрита [14]. Множественные функции витамина D в нервной системе включают нейропротекцию, антиапплептические эффекты, иммуномодуляцию, возможное взаимодействие с нейротрансмиттерами и гормонами, участие в регуляции поведения человека [15]. В исследованиях показана высокая распространенность депрессии среди молодых соматически здоровых лиц, дефицитных по витамину D [16]. Согласно имеющимся данным рецепторы к витамину D обнаружены в ядре нейронов, тогда как фермент  $1\alpha$ -гидроксилаза распределен по всему объему клеточной цитоплазмы. Наибольшее скопление рецепторов к витамину и наивысшая концентрация гидроксилазы регистрировались в клетках гипоталамуса и черной субстанции, что подтверждает предположение об эффектах витамина D, схожих с таковыми нейростероидов, и их участии в аутокринной регуляции [17]. Вопрос возможности применения добавок витамина D для профилактики онкологических заболеваний задается исследователями всего мира на протяжении длительного времени. В 1937 г. была обоснована протективная роль солнечного света в отношении развития злокачественных новообразо-

ваний на основании обнаруженной зависимости смертности в результате онкологических заболеваний от широты проживания: чем ближе к экватору, тем ниже смертность от данных болезней. В 1980 г. в журнале «International Journal of Epidemiology» были опубликованы результаты исследований, подтвердивших, что достаточное количество витамина D в организме существенно снижает риск заболеть раком толстой кишки.

С конца 1990-х годов число публикаций по этой теме растет лавинообразно. Многие работы подтвердили, что достаточное количество витамина D (не менее 75 нмоль/л) в сыворотке крови снижает риск злокачественных заболеваний молочной железы, яичников, простаты и кишечника. Было показано влияние сывороточной концентрации витамина D на улучшение прогноза выживаемости больных такими онкологическими заболеваниями, как колоректальный рак, рак молочной железы [7]. Систематический обзор, посвященный оценке канцеропреventивной функции витамина D, не продемонстрировал доказательств влияния данного витамина на вероятность возникновения рака, однако нормальное содержание витамина D в сыворотке крови действительно ассоциировалось с уменьшением смертности от онкологических и иных заболеваний [18]. В последние годы ведется активный поиск оптимальной сывороточной концентрации витамина D для обеспечения максимально эффективной профилактики основных неинфекционных заболеваний и снижения риска смерти. Результаты метаанализа продемонстрировали нелинейное снижение риска смерти при возрастании сывороточной концентрации витамина D с оптимальной концентрацией последнего в пределах 75–87,5 нмоль/л. Так, по сравнению с концентрацией витамина D, равной 27,5 нмоль/л, концентрация 50 нмоль/л или выше ассоциирована со снижением риска смерти на 31%. Данные также демонстрируют, что концентрация свыше 87,5 нмоль/л не приводит к достоверному снижению смертности, а содержание витамина D свыше 112 нмоль/л, вероятно, может быть ассоциировано. Таким образом, кумуляция различных факторов, таких как географическое проживание в северных широтах, низкое содержание витамина D в продуктах и дефицит их потребления, возраст старше 65 лет, нарушение функции почек, эндокринная патология, ожирение и другие коморбидные состояния, служат причиной гиповитаминоза D. В свою очередь, общепризнанно, что дефицит витамина D рассматривается как фактор развития ОП, повышения риска падений и переломов. В настоящее время для лечения ОП с позиций доказательной медицины могут использоваться препараты, клиническая эффективность которых доказана в отношении прежде всего снижения риска возникновения переломов, подтверждением чего являются длительные проспективные исследования. Продолжительность лечения, как правило, составляет не менее 3–5 лет, поэтому очень важно терапевтическое обучение пациента с точки зрения понимания роли и значимости длительной терапии, что повышает приверженность лечению ОП. При денситометрической оценке результатов лечения достоверное увеличение или стабилизация минеральной плотности кости рассматривается как хороший результат терапии, тогда как возникновение нового перелома или снижение минеральной плотности костной ткани может свидетельствовать о недостаточной приверженности пациента рекомендованной терапии.

При выборе патогенетической терапии ОП требуется разъяснение, что препараты кальция и витамина D должны быть строго обязательным компонентом любой схемы лечения, иначе эффективность последнего сводится к минимуму. Суточное поступление кальция должно быть в количестве 1000–1500 мг, а потребление витамина D колеблется от 800 до 2000 МЕ/сут в зависимости от тяжести ОП,

сопутствующих заболеваний и ожирения. Для лечения ОП широко используется как нативный витамин D, так и химически синтезированные лекарства, являющиеся аналогами витамина D. Эта группа препаратов имеет благоприятный профиль безопасности и используется для лечения состояний, связанных с нарушением кальций-фосфорного обмена и заболеваний опорно-двигательного аппарата, таких как первичный и вторичный ОП, рахит, остеопороз. 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 возможно развитие побочных эффектов, например гиперкальциемии, что связано с одним из основных механизмов их действия – усилением кишечной абсорбции кальция и фосфора. При индивидуально подобранной дозе указанные эффекты наблюдаются редко [11, 12]. Тем не менее при назначении активных метаболитов пациентам, страдающим хронической почечной недостаточностью, необходимо регулярно контролировать содержание кальция и фосфатов в плазме крови (сначала 1 раз в неделю, затем 1 раз в 3–5 нед), а также активность щелочной фосфатазы [12, 15]. При возникновении побочных эффектов или увеличении уровня кальция выше 2,75 ммоль/л необходимо отменить лечение до нормализации уровня кальция (обычно на 7–10 дней), затем возобновить его с использованием уменьшенной на 50% дозы препарата, контролируя общее состояние пациента и уровень кальция в крови [14]. Одним из значимых отличий активных метаболитов витамина D (альфакальцидол, кальцитриол) от его нативной формы является отсутствие II этапа активации витамина D<sub>3</sub> – 1 $\alpha$ -гидроксилирования в почках.

Известно, что после 40 лет скорость клубочковой фильтрации (СКФ) снижается на 1% ежегодно, следовательно, отсутствие почечного метаболизма особенно важно для терапии пациентов старше 45 лет, а также для тех, кто страдает различными хроническими заболеваниями почек [14]. 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. Так, людям старше 65 лет при снижении клиренса креатинина ниже 60 мл/мин, а также при сенильном ОП вместо нативного витамина D рекомендуются активные метаболиты или аналоги витамина D. Помимо этого областями для применения активных метаболитов витамина D являются выраженная гипокальциемия при ОП, псевдо- и гипопаратиреоз, остеодистрофия при хронической почечной недостаточности, в том числе ее терминальная форма, а также при хронической болезни почек со СКФ < 60 мл/мин, высоком риске падений пожилых пациентов с ОП [15].

Следует отметить, что в ряде исследований активные метаболиты витамина D продемонстрировали лучшую эффективность по сравнению с нативным витамином D для снижения риска падений пациентов с ОП, особенно при сниженной СКФ [16], компенсации дефицита 25(OH)D у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности [4] и диабетической нефропатией [19]. 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. При этом активные метаболиты витамина D, такие как альфакальцидол (Альфа Д<sub>3</sub>-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 [7, 14]. Кальцитриол, являясь эффективным даже при тяжелых поражениях печени, из-за особенностей фармакокинетики должен применяться 2–3 раза в сутки для поддержания терапевтической концентрации. Кроме того, он имеет достаточно узкое терапевтическое окно и нередко вызывает побочные эффекты [18]. Альфакальцидол рассматривают как пролекарство, с чем связывают меньшее число побочных эффектов в виде гиперкальциемии и гиперкальциурии. В отличие от кальцитриола после поступления в организм его действие осуществляется после этапа гидроксилирования в печени, т.е. не оказывается немедленное действие на всасывание кальция в кишечнике. Средняя терапевтическая доза альфакальцидола для пациентов с ОП и нормальными показателями фосфорно-кальциевого обмена составляет 0,5–1,0 мкг/сут, препарат может быть назначен однократно. Таким образом, дифференцированный подход к выбору препаратов витамина D для лечения ОП предполагает учитывать возраст пациента, анализ сопутствующих заболеваний, в том числе ожирения, проводимое лечение, а также функцию печени и почек. Препараты активных метаболитов витамина D оказывают лечебный эффект при различных формах ОП, могут применяться как в монотерапии, так и в комбинации с другими антиостеопоротическими средствами (с бисфосфонатами, деносунабом, терипаратидом, средствами менопаузальной гормональной терапии и др.) и солями кальция. Назначение активных метаболитов предусматривает целенаправленное снижение риска падений. Альфакальцидол в виде монотерапии входит в клинические рекомендации по лечению ОП, в то время как препараты нативного витамина D рассматриваются прежде всего как средства профилактики и лечения дефицитных состояний, а в комбинации с препаратами кальция – как обязательный компонент любой схемы лечения ОП для восполнения суточной потребности организма в этих веществах. Благодаря отсутствию гидроксилирования в почках альфакальцидол проявляет более высокую клиническую эффективность по сравнению с нативным витамином D.

Немаловажной на практике является возможность дифференцированного подбора доз препарата Альфа D<sub>3</sub>-Тева® (альфакальцидол) индивидуально для каждого пациента с ОП с учетом эффективности и переносимости. Препаратом выбора он становится тогда, когда реализует возможность предупредить возникновение новых переломов [20], устранить болевой синдром и снизить риск падений [16], что в целом сохраняет и повышает качество жизни пациента. Кроме того, роль витамина D в возникновении, течении и профилактике различных коморбидных заболеваний представляет несомненный интерес для клинической практики и требует дальнейшего изучения.

#### Литература/References

1. Glenville J, Strugnell SA, DeLuca HF. Current Understanding of the Molecular Actions of Vitamin D. *Physiological Rev* 1998; 78 (4): 1193–231.
2. Kimmel-Jehan C, Darwish HM, Strugnell SA et al. DNA binding is induced by binding of vitamin D receptor/retinoid X receptor heterodimers to vitamin D response elements. *J Cell Biochem* 1999; 74: 220–8.
3. Беневоленская Л.И., Лесняк О.М. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. *Клин. рекомендации. М., 2005; с. 146–63.* / Benevolenskaia L.I., Lesniak O.M. Os-

- teoporoz. *Diagnostika, profilaktika i lechenie. Klin. rekomendatsii. М., 2005; с. 146–63.* [in Russian]
4. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы эндокринологии. 2016; 62 (4): 60–84.* / Pigarova E.A., Rozhinskaja L.Ia., Belaia Zh.E. i dr. *Klinicheskie rekomendatsii Rossijskoj assotsiatsii endokrinologov po diagnostike, lecheniu i profilaktike defitsita vitamina D u vzroslykh. Problemy endokrinologii. 2016; 62 (4): 60–84.* [in Russian]
5. Бахтиярова С.А., Лесняк О.М. Дефицит витамина D среди пожилых людей. *Общая врачебная практика. 2004; 1: 26–32.* / Bakhtiarova S.A., Lesniak O.M. *Defitsit vitamina D sredi pozhylykh liudei. Obshchaya vrachebnaia praktika. 2004; 1: 26–32.* [in Russian]
6. Henderson L, Irving K, Gregori J et al. The National Diet and Nutrition Survey: Adults aged 19–64 years. Volume 3: Vitamin and mineral intake and urinary analysis. The Stationery Office. London, 2003. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 582–6.
7. 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.
8. 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.
9. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. *Методические рекомендации. МР 2.3.1.2432–38.* / Normy fiziologicheskikh potrebnostej v jenergii i pishhevyy veshhestvah dlja razlichnykh grupp naselenija Rossijskoj Federacii. *Metodicheskie rekomendacii. MR 2.3.1.2432–38.* [in Russian]
10. 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.
11. Инструкция по медицинскому применению препарата Альфа D<sub>3</sub>-Тева. ЛСР-007813/10. / *Instruktsiia po meditsinskomu primeneniiu preparata Alfa D3®-Teva. LSR-007813/10.* [in Russian]
12. Bischoff-Ferrari HA, Shao A, Dawson Hughes B et al. Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation. *Osteoporos Int* 2010; 21 (7): 1121–32.
13. 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 alfa-kaltsidola v lechenii osteoporoza i preduprezhdenii perelomov: obzor sovremennykh dannyyh. Effektivnaia farmakoterapiia. Revmatologija, travmatologija i ortopedija. 2014; 1 (10).* [in Russian]
14. Шварц Г.Я. Дефицит витамина D и его фармакологическая коррекция. *РМЖ. 2009; 17 (7): 477–86.* / Shvarts G.Ia. *Defitsit vitamina D i ego farmakologicheskaja korrektsiia. RMZh. 2009; 17 (7): 477–86.* [in Russian]
15. 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., Rozhinskaja L.Ia. *Vitamin D v terapii osteoporoza: ego rol v kombinatsii s preparatami dlja lechenia osteoporoza, vneskeletnye efekty. Effektivnaia farmakoterapiia. 2013; 2: 14–29.* [in Russian]
16. Richey F, Dukas L, Schacht E. Differential effects of D-hormone analogs and native vitamin D on the risk of falls: a comparative meta-analysis. *Calcif Tissue Int* 2008; 82 (2): 102–7.
17. 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.
18. Ершова О.Б., Белова К.Ю. Остеопороз. Возможности профилактики системного остеопороза. *Consilium Medicum. 2005; 7 (8): 659–64.* / Ershova O.B., Belova K.Iu. *Osteoporoz. Vozmozhnosti profilaktiki sistemnogo osteoporoza. Consilium Medicum. 2005; 7 (8): 659–64.* [in Russian]
19. 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 Dis* 2014; 14: 66.
20. Richey F, Schacht E, Bruyere O et al. Vitamin D analogs versus native vitamin D in preventing bone loss and osteoporosis-related fractures – a comparative meta-analysis. *Calcif Tissue Int* 2005; 76: 176–86.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Кирпикова Марина Николаевна – д-р мед. наук, доц. каф. терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО ИвГМА, глав. врач ЛДЦ остеопороза и артроза, врач-ревматолог. E-mail: mkirpik@yandex.ru



# Ламотриджин в практике взрослого эпилептолога

Ю.А.Белова✉, И.Г.Рудакова

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

✉: julianabelova@mail.ru

В статье приведены данные, полученные эпилептологом на амбулаторном приеме. Из 198 пациентов с эпилепсией: идиопатическая эпилепсия диагностирована у 14 (7,1%), фокальная эпилепсия неизвестной этиологии – у 97 (48,9%), структурная фокальная эпилепсия – у 87 (44%). Противопрепилептическая терапия может быть эффективной и безопасной при условии оптимизированного подхода к лечению эпилепсии. Экономические факторы напрямую влияют на решение проблемы эффективности лечения. Комплексный механизм действия обуславливает широкий спектр активности ламотриджина, что дает возможность использования его при всех формах эпилепсии у пациентов разных возрастных категорий и женщин фертильного возраста.

**Ключевые слова:** эпилепсия, терапия, антиэпилептические препараты.

**Для цитирования:** Белова Ю.А., Рудакова И.Г. Ламотриджин в практике взрослого эпилептолога. Consilium Medicum. 2018; 20 (2): 142–144.

DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.2.142-144

## Short survey

### Lamotrigine in the practice of an adult epileptologist

Yu.A.Belova✉, I.G.Rudakova

M.F.Vladimirskiy Moscow regional research clinical institute. 129110, Russian Federation, Moscow, ul. Shchepkina, d. 61/2

✉: julianabelova@mail.ru

#### Abstract

The article presents the data obtained by epileptologist on outpatient admission. Out of the 198 patients with epilepsy: idiopathic epilepsy was diagnosed in 14 (7.1%), focal epilepsy of unknown etiology in 97 (48.9%), structural focal epilepsy in 87 (44%). Antiepileptic therapy can be effective and safe provided an optimized approach to the treatment of epilepsy. Economic factors directly influence the solution of the problem of treatment effectiveness. The complex mechanism of action causes a wide range of activity lamotrigine, which makes it possible to use it in all forms of epilepsy in patients of different ages and women, fertility age.

**Key words:** epilepsy, treatment, anti-epileptic drugs.

**For citation:** Belova Yu.A., Rudakova I.G. Lamotrigine in the practice of an adult epileptologist. Consilium Medicum. 2018; 20 (2): 142–144.

DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.2.142-144

Согласно новой классификации эпилепсий, представленной на Международном конгрессе по эпилепсии в Барселоне 2–6 сентября 2017 г., диагноз эпилепсии может быть установлен при наличии любого критерия из ниже следующих:

- по крайней мере два ничем не спровоцированных (или рефлекторных) припадка, происходящих с интервалом более 24 ч друг от друга;
- один ничем не спровоцированный (или рефлекторный) припадок с вероятностью развития дальнейших приступов (аналогичной общему риску рецидива после двух ничем не спровоцированных приступов – по крайней мере, 60%), происходящих в течение следующих 10 лет;
- установленный диагноз эпилептического синдрома.

Диагноз эпилепсии может быть снят либо у людей, которые страдали эпилептическим синдромом в детстве или юности, но миновали возраст риска, либо у тех, чьи припадки не рецидивировали в течение последних 10 лет, при этом эти пациенты не применяли противосудорожную терапию в течение как минимум последних 5 лет. Это определение подчеркивает различие между неспровоцированными и спровоцированными нерефлекторными (или остросимптоматическими, так называемыми эпилептоидными) припадками. Последние представляют собой судороги, вызванные факторами, временно снижающими порог судорожной готовности, не связанные со стойкой предрасположенностью и, таким образом, не способные претендовать на диагноз эпилепсии (например, припадки, происходящие в течение 7 дней после инсульта или черепно-мозговой травмы, а также связанные с нарушениями обменных процессов) [1, 2].

В настоящее время эпилепсией страдают 65 млн человек во всем мире [3]. Распространенность в развитых странах

составляет 5,8 случая на 100 населения, в развивающихся странах – 10,3 на 1000 населения в городских поселениях и 15,4 на 1000 населения в сельских районах [4–6]. В Российской Федерации распространенность составляет 3,2 случая на 1000 населения [7–9].

Решение о начале противосудорожной лекарственной терапии должно приниматься на основе тщательной оценки индивидуальной пользы и рисков, а также отношения пациента к лечению и его предпочтений (а для пациентов-детей – их семьи).

Для решения вопроса об эффективности препарата для старта терапии Международной лигой по борьбе с эпилепсией (International League Against Epilepsy – ILAE) было инициировано исследование, в результате которого представлен наиболее систематизированный анализ существующих данных [7, 8]. Все опубликованные за последние 72 года исследования – 64 рандомизированных клинических исследования (РКИ) и 11 метаанализов были ранжированы по уровню их доказательности, что позволило сделать выводы с позиций доказательной медицины. Отмечено, что представленные в обзоре данные о доказанной эффективности противоэпилептических препаратов (ПЭП) ограничены в связи с недостатком адекватных РКИ I и II класса [10, 11]. Тем не менее для целого ряда ПЭП получены доказательства достоверной эффективности. Так, среди ПЭП, достоверно эффективных для лечения симптоматической и криптогенной парциальной эпилепсии (уровень доказательности А), перечислены: карбамазепин, фенитоин, леветирацетам и зонисамид – у взрослых, окскарбазепин – у детей, габапентин и ламотриджин – у пожилых. К вероятно эффективным (уровень В) отнесены вальпроаты – у взрослых [10].

Противоэпилептическая терапия может быть эффективной и безопасной при условии оптимизированного подхода к лечению эпилепсии: выбор препарата в зависимости от формы эпилепсии, типа приступов, использование пролонгированных форм препаратов в адекватной дозировке, приверженность пациентов лечению [12, 13].

### **Материалы и методы**

Методом случайной выборки из направленных к эпилептологу за период осень 2016–осень 2017 гг. в рамках работы консультативного кабинета были обследованы 314 человек. Из них диагноз «неэпилептические пароксизмальные состояния» был установлен у 100 (31,4%) пациентов, спровоцированные эпилептические приступы, требующие дальнейшего наблюдения, – 16 (5,1%); диагноз «эпилепсия» был диагностирован у 198 (63,1%) пациентов, все случаи были детально проанализированы.

### **Результаты исследования**

Длительность активной эпилепсии у обследованной группы ( $n=198$ ) составляла  $5,2 \pm 4,3$  года, из них 47,1% – мужчины и 52,3% – женщины, средний возраст –  $31,1 \pm 11,6$  года – наиболее активный работоспособный возраст. Идиопатическая эпилепсия диагностирована у 14 (7,1%), фокальная эпилепсия неизвестной этиологии – у 97 (48,9%), структурная фокальная эпилепсия – у 87 (44%), при этом почти у половины из них этиологическим фактором было травматическое поражение вещества головного мозга. Практически во всех случаях проводилась коррекция противоэпилептической терапии. За период наблюдения медикаментозной ремиссии удалось достигнуть у 48 (24,2%) пациентов, резистентное течение констатировано у 27 (13,6%).

Основным требованием к противоэпилептической терапии является баланс эффективности и безопасности – высокая клиническая эффективность при хорошей субъективной переносимости ПЭП. В режиме рациональной монотерапии лечение получали 58,8%, рациональной дуотерапии – 27,6%, политерапия проводилась у 13,6%. Наиболее часто используемыми препаратами были карбамазепины и вальпроаты (59,5 и 43,4% соответственно), леветирacetам – в 30,4%, топирамат – 17,3%, фенобарбитал – 7,5%, ламотриджин – 5%, лишь в 3% была возможность добавить к лечению новые ПЭП (перампанел, лакосамид). Надо отметить, что пациенты приобретали препараты более чем в 60% случаев за собственные средства. Таким образом, экономические факторы напрямую влияют на решение проблемы эффективности лечения.

Цереброваскулярные заболевания являются одной из наиболее частых причин развития эпилептических припадков у пациентов старших возрастных групп [14–16]. В обследованной группе пациентов с эпилепсией в 7,4% в качестве причины эпилепсии определен мозговой инсульт, средний возраст пациентов  $51 \pm 3,6$  года. При этом монотерапия была эффективна почти у 83%, а рациональная дуотерапия в 16,3% в целом позволила добиться контроля над приступами у всех пациентов с постинсультной эпилепсией. Ламотриджин в качестве 2-го препарата (3%) показал хорошую эффективность и переносимость у пациентов с тяжелой соматической патологией.

Формирование фармакорезистентности является труднокурабельным вопросом в лечении эпилептических приступов. Достижение стойкого купирования приступов является основным фактором, определяющим качество жизни, однако около 1/3 пациентов не могут достичь этой цели. Фармакорезистентность остается серьезной проблемой и решается лишь в малой степени применением ПЭП, которые были введены в обращение в течение последних двух десятилетий или даже последних 7 лет [3].

В обследованной группе у 13,6% диагностировано резистентное течение, при этом длительность активной эпилеп-

сии составила  $6,5 \pm 1,5$  года. Пациенты этой группы отличались выраженными эмоционально-личностными нарушениями, высоким уровнем тревоги. Добавление к лечению ламотриджина позволило уменьшить частоту приступов с фокальным началом на 25%. Кроме того, стабилизация состояния и дополнительный эффект ламотриджина как нормотимика (по механизму действия блокатор натриевых каналов воздействует на кальциевые каналы, ГАМКергический и серотонинергический компоненты) позволили улучшить эмоциональное состояние пациентов.

Любое лекарственное средство считается потенциально тератогенным. За текущий период на прием к эпилептологу обратились 17 беременных с эпилепсией на разных сроках гестации. Из них: 1 – с диагнозом «юношеская миоклоническая эпилепсия»; 1 – с диагнозом «структурная фокальная посттравматическая эпилепсия», у остальных – диагноз «фокальная эпилепсия неизвестной этиологии». У 8 (47,1%) из 17 – ремиссия: 6 – на монотерапии: левитирацетам (3:20%), карбамазепин (2:13%), вальпроат (1:6,6%); 2 пациентки противозепилептическую терапию не получили (со сроком безмедикаментозной ремиссии более 5 лет). У 2 пациенток установлено резистентное течение эпилепсии, сохранялись приступы с фокальным началом с измененным уровнем сознания, склонностью к серийному течению, ведение беременности проводилось на фоне дутерапии препаратами: левитирацетам и ламотриджин, вальпроат и ламотриджин. Все пациентки, получающие терапию, и их родные были предупреждены о возможных рисках исхода беременности. Об одной из пациенток с резистентной эпилепсией получены данные: родила здорового мальчика, в срок, родоразрешение оперативное, путем кесарева сечения, вскармливание – искусственное. Всем женщинам рекомендовано продолжить наблюдение у эпилептолога в послеродовом периоде.

Надо отметить, что за период наблюдения ни у одного пациента не отмечено побочных эффектов на терапии ламотриджином, потребовавших отмены препарата.

Комплексный механизм действия обуславливает широкий спектр активности ламотриджина, что дает возможность использования его при всех формах эпилепсии как в моно-, так и дополнительной терапии при парциальных, генерализованных судорожных припадках, монотерапии типичных абсансов.

Препарат практически полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта, обладает линейной фармакокинетикой, метаболизируется в печени путем глюкуронизации с помощью фермента глюкуронилтрансферазы (UGT1A4) без участия системы цитохрома P450. Ламотриджин не меняет фармакокинетику и концентрацию в крови других антиконвульсантов и оральных контрацептивов.

Залогом успешного лечения является не только адекватное назначение ПЭП, но и разъяснение больному принципов проводимой антиэпилептической терапии (ее длительность, постоянство и непрерывность).

Однако экономические факторы напрямую влияют на решение проблемы эффективности лечения, так как основным требованием является длительное бесперебойное предоставление пациенту эффективного препарата и соответствующих медицинских услуг.

#### Литература/References

1. Авакян Г.Н., Блинов Д.В., Лебедева А.В. и др. Классификация эпилепсии Международной противозепилептической Лиги: пересмотр и обновление 2017 года. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2017; 9 (1): 6–25. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.1.006-025 / Avakyan G.N., Blinov D.V., Lebedeva A.V. et al. ILAE Classification of the epilepsies: the 2017 revision and update. *Epilepsy and paroxysmal states*. 2017; 9 (1): 6–25. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.1.006-025 [in Russian]
2. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55 (4): 475–82.
3. Moshé SL, Perucca E, Ryvlin P. Epilepsy: New advances. *Lancet* 2015; 385 (9971): 884–98. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60456-6
4. Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I et al. Estimation of the burden of active and lifetime epilepsy: a meta-analytic approach. *Epilepsia* 2010; 51: 883–90.
5. Bell GS, Neligran A, Sander JW. An unknown quantity – the worldwide prevalence of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55 (7): 958–62.
6. Докукина Т.В., Голубева Т.С., Матвейчук И.В. и др. Результаты фармакоэпидемиологического исследования эпилепсии в Белоруссии. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2014; 7 (2): 33–7. ISSN: 2070-4909/eISSN: 2070-4933 / Dokukina T.V., Golubeva T.S., Matveichuk I.V. et al. Results of pharmacoepidemiological study of epilepsy in Belarus. *Pharmacoeconomics. Modern pharmacoconomics and pharmacoepidemiology* 2014; 7 (2): 33–7. ISSN: 2070-4909/eISSN: 2070-4933 [in Russian]
7. Мильчакова Л.Е. Эпидемиология эпилепсии в отдельных субъектах РФ: эпидемиология, клиника, социальные аспекты, возможности оптимизации фармакотерапии. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008. URL: <http://medical-diss.com/docreader/275258> / Milchakova L.E. Epilepsy in certain subjects of the RF: epidemiology, clinical, social aspects, possibilities of optimization of pharmacotherapy. *Avto-ref. dis. ... d-ra med. nauk. M., 2008*. URL: <http://medical-diss.com/docreader/275258>
8. Авакян Г.Н. Вопросы современной эпидемиологии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2015; 7 (4): 16–21. DOI: 10.17749/2077-8333.2015.7.4.016-021 / Avakyan G.N. Questions modern epileptology. *Epilepsy and paroxysmal states*. 2015; 7 (4): 16–21. DOI: 10.17749/2077-8333.2015.7.4.016-021 [in Russian]
9. Мазина Н.К., Мазин П.В., Кислицын Ю.В., Маркова Е.М. Фармакоэкономические аспекты применения руфинамида при синдроме Леннокса-Гасто. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2016; 9 (1): 15–22. DOI: 10.17749/2070-4909.2016.9.1.015-022 / Mazina N.K., Mazin P.V., Kisilitsyn Yu.V., Markova E.M. Pharmacoeconomic evaluation of rufinamide use for the lennox-gastaut syndrome treatment pharmacoconomics. *Modern pharmacoconomics and pharmacoepidemiology*. 2016; 9 (1): 15–22. DOI: 10.17749/2070-4909.2016.9.1.015-022 [in Russian]
10. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B et al. For the ILAE Subcommittee on AED Guidelines. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2013; 54 (3): 551–63.
11. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2006; 47: 1094–120.
12. Белова Ю.А., Рудакова И.Г., Котов А.С. Эффективность и безопасность антиэпилептической терапии. *Клин. геронтология*. 2016; 22: 9–10. ISSN: 1607-2499 eISSN: 1607-2499 / Belova Yu.A., Rudakova I.G., Kotov A.S. Efficacy and safety of antiepileptic therapy. *Clinical gerontology*. 2016; 22: 9–10. ISSN: 1607-2499 eISSN: 1607-2499 [in Russian]
13. Рудакова И.Г., Белова Ю.А. Новые возможности монотерапии симптоматической и криптогенной парциальной эпилепсии. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2015; 5: 115–9. DOI: 10.17116/jnevro201511551115-119 / Rudakova I.G., Belova Yu.A. New possibilities of monotherapy of symptomatic and cryptogenic partial epilepsy. *S.S.Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2015; 5: 115–9. DOI: 10.17116/jnevro201511551115-119 [in Russian]
14. Гехт А.Б., Тлапшкова Л.Б., Лебедева А.В. Постинсультная эпилепсия. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2000; 9: 67–70. DOI: 10.17116/jnevro201511551115-119 / Hecht A.B., Tlapshokova L.B., Lebedev A.V. Post-stroke epilepsy. *S.S.Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2000; 9: 67–70. DOI: 10.17116/jnevro201511551115-119 [in Russian]
15. Прохорова Э.С. Эпилептические припадки при нарушениях мозгового кровообращения у больных гипертонической болезнью и атеросклерозом. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1981. / Prokhorova E.S. Epileptic seizures in disorders of cerebral circulation in patients with hypertension and atherosclerosis. *Avto-ref. dis. ... d-ra med. nauk. M., 1981*. [in Russian]
16. Lo YK, Yiu CH, Hu HH et al. Frequency and characteristics of early seizures in Chinese acute stroke. *Acta Neurol Scand* 1994; 90 (2): 83–5.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Белова Юлиана Алексеевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. неврологического отд-ния ГБУЗ МО «МОННИКИ им. М.Ф.Владимирского». E-mail: julianabelova@mail.ru

Рудакова Ирина Геннадьевна – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии фак-та усовершенствования врачей ГБУЗ МО «МОННИКИ им. М.Ф.Владимирского». E-mail: I.G.Rudakova@yandex.ru

# К вопросу о применении алимемазина (Тералиджен®) у больных атопическим дерматитом в сочетании с тревожно-депрессивным расстройством

А.С.Един✉

ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И.Бурназяна» ФМБА России. 123098, Россия, Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23  
✉anton7819@gmail.com

Целью настоящего исследования являлось изучение эффективности и безопасности препарата Тералиджен® (алимемазин) раствор для внутримышечного введения (ампулы 5,0 мг алимемазина тартрата в 1 мл, 5 мл) у взрослых больных атопическим дерматитом (АтД) средней степени тяжести в сочетании с тревожно-депрессивным расстройством. В исследовании приняли участие 69 пациентов – 42% женщин (n=29) и 58% мужчин (n=40) – в возрасте 18–65 лет (в среднем 31,3 года) с диагнозом «АтД средней степени тяжести» (по шкале индекса зуда SCORAD) в сочетании с тревожно-депрессивным расстройством (по Госпитальной шкале тревоги и депрессии – HADS), а также с установленным негативным влиянием заболевания на качество жизни пациента (по опроснику дерматологического индекса качества жизни). Пациенты получали курс лечения препаратом алимемазин (Тералиджен®) внутримышечно по 25 мг (5 мл) 2 раза в день. В рамках исследования также разрешалась наружная терапия (мази, кремы, гели, растворы для наружного применения и т.д.) препаратами, содержащими глюкокортикостероидные гормоны, антибактериальные, противовирусные и противогрибковые средства, а также мази, кремы и гели, смягчающие кожные покровы. Длительность приема Тералиджена составила 10 дней (начиная с момента введения первой дозы препарата) с дальнейшим периодом наблюдения 28±1 день. Все пациенты, получавшие терапию Тералидженом, отмечали постепенное улучшение состояния, заключающееся в уменьшении степени выраженности основных симптомов АтД. Среднее значение абсолютных значений шкалы индекса зуда (SCORAD) к 11-му дню уменьшилось в 18,7 раза ( $p<0,0001$ ), среднее значение индекса зуда (по шкале SCORAD) к 11-му дню терапии снизилось в 4,95 раза ( $p<0,0001$ ). Доля пациентов, достигших уровня индекса SCORAD 29 баллов и менее к 11-му дню, достигла 100% ( $p<0,0001$ ). Доля пациентов с исчезновением или уменьшением проявления симптома «кожный зуд» (2 балла и менее) к 11-му дню составила 98,4% пациентов. Доля пациентов с полным исчезновением кожного зуда к 11-му дню составила 71,9% ( $p<0,0001$ ). На терапии Тералидженом существенно уменьшилась сопутствующая тревожно-депрессивная симптоматика, значительно увеличилась доля пациентов, достигших целевого уровня 10 баллов или менее по уровню тревоги и депрессии по шкале HADS ( $p<0,0001$ ). Достигнутый к концу лечения низкий уровень тревоги и депрессии оставался практически неизменным весь период наблюдения (38±1 день). Пациенты отметили существенное уменьшение негативного влияния заболевания на социальную и функциональную активность. Кроме того, установлен высокий профиль безопасности исследованного препарата, у 3,1% (2 пациента) было выявлено только одно нежелательное явление – сонливость легкой степени. Таким образом, препарат Тералиджен® (алимемазин) раствор для внутримышечного введения целесообразно применять для комплексной терапии АтД, сопровождающегося тревожно-депрессивными и иными психоневрологическими расстройствами.

**Ключевые слова:** атопический дерматит, зуд, тревожно-депрессивное расстройство, Госпитальная шкала тревоги и депрессии, шкала индекса зуда, опросник дерматологического индекса качества жизни, терапия, алимемазин, Тералиджен®.

**Для цитирования:** Един А.С. К вопросу о применении алимемазина (Тералиджен®) у больных атопическим дерматитом в сочетании с тревожно-депрессивным расстройством. Consilium Medicum. 2018; 20 (2): 145–150. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.2.145-150

## Original article

### To the question of the use of alimemazine (Teraligen®) in patients with atopic dermatitis in combination with anxiety-depressive disorder

A.S.Edin✉

A.I.Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA of Russia. 123098, Russian Federation, Moscow, ul. Marshala Novikova, d. 23  
✉anton7819@gmail.com

#### Abstract

The purpose of this trial was to study the effectiveness and safety of the preparation Teraligen® (alimemazine) solution for intramuscular injection (ampoules 5.0 mg of alimemazine tartrate in 1 ml, 5 ml) in adults with moderate atopic dermatitis combined with anxiety-depressive disorder. The study involved 69 patients (42% women and 58% men, the average age was 31.3 years with a diagnosis of moderate atopic dermatitis (on the SCORAD index of itching), combined with anxiety (according to the Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS), as well as with the negative impact of the disease on the quality of life of the patient (based on the Dermatology life Quality Index). Patients received a course of treatment with Teraligen® by intramuscular injection of 25 mg (5 ml) 2 times in day. The duration of alimemazine treatment was 10 days (starting with the first dose of the drug) with a further observation period of 28±1 days. All patients treated with Teraligen® (alimemazine) noted a gradual improvement in the condition, expressed by a decrease in the severity of the underlying symptoms of atopic dermatitis. The mean value of the absolute values of the SCORAD index of pruritus by the 11th day decreased by 18.7 times ( $p<0.0001$ ), the average value of the itching index (according to the SCORAD scale), by the 11th day of therapy decreased by 4.95 times ( $p<0.0001$ ). The proportion of patients who reached the level of SCORAD index of 29 points or less by day 11 reached 100%. The proportion of patients with disappearance or decrease in the manifestation of the symptom "skin pruritus" (2 points or less) by day 11 was 98.4% of patients. The proportion of patients with complete disappearance of skin pruritus by the 11th day was 71.9% ( $p<0.0001$ ). Therapy with Teraligen® marked a significant increase in the proportion of patients who have reached the target level of 10 points or less in terms of anxiety and depression (HADS);  $p<0.0001$ ; attained at the end of the treatment, the low level of anxiety and depression remained virtually unchanged throughout the observation period (38±1 days). Patients noted a significant decrease in the negative impact of the disease on social and functional activity. In addition, a high safety profile of the study drug was established, only one adverse event was identified – drowsiness of a mild degree 3.1% (in 2 patients). Thus, Teraligen® (alimemazine) is useful for complex therapy of atopic dermatitis, accompanied by anxiety-depressive and other psychoneurological disorders.

**Key words:** atopic dermatitis, pruritus, anxiety-depressive disorder, Hospital scale of anxiety and depression, itch index scale, questionnaire of dermatological quality of life index, therapy, alimamazine, Teraligen.

**For citation:** Edin A.S. To the question of the use of alimamazine (Teraligen®) in patients with atopic dermatitis in combination with anxiety-depressive disorder. Consilium Medicum. 2018; 20 (2): 145–150. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.2.145-150

## Введение

В настоящее время лечение атопического дерматита (АтД) остается актуальной проблемой отечественного и мирового здравоохранения. Проблема патогенетического лечения АтД не только не утрачивает своей актуальности, но и приобретает все большую значимость в связи с неуклонным ростом заболеваемости во всем мире, увеличением количества торпидных к традиционным методам лечения и часто рецидивирующих форм, приводящих к значительному снижению качества жизни (КЖ) больных и их социальной дезадаптации.

Согласно современным сведениям, распространенность АтД среди детей составляет 15–30%, а среди взрослых – 2–10% [1–3]. Самые высокие показатели заболеваемости АтД отмечаются в урбанизированных регионах. Начинаясь в раннем возрасте (у 45% детей АтД начинается в возрасте от 0 до 6 мес, у 60% – в течение первого года и у 85% – в течение первых 5 лет жизни [1–3]), АтД быстро принимает хроническое рецидивирующее течение, вызывает огромные страдания больного, значительно ухудшает КЖ и является экономическим, психологическим и социальным бременем как для самого пациента, так и для всех членов его семьи. Хроническое течение АтД, мучительный приступообразный или постоянный зуд, осознание больным и его родственниками невозможности окончательно избавиться от этого серьезного заболевания, сложности с питанием и бытом делают заболевание серьезной социальной проблемой.

На развитие АтД оказывает влияние целый ряд факторов: генетически обусловленные особенности иммунного статуса организма, дисбаланс регуляторных механизмов внутри клеток, психофизиологические и психосоматические особенности, отклонения в равновесии симпатической и парасимпатической нервных систем и др. [4–6]. Как уже говорилось, основным характерным признаком АтД является зуд, который иногда может сохраняться после исчезновения визуальных кожных проявлений и вызывать значительные неудобства для пациента, вплоть до психических расстройств, что, безусловно, сказывается на КЖ пациентов с АтД [7–9]. Стоит также отметить, что психогенные факторы в 44–81,3% случаев влияют соответственно на возникновение и обострение АтД [6, 9]. Справедливо и обратное: проявления АтД могут спровоцировать развитие или обострение психических расстройств, причем их наибольший процент выявлялся среди женщин в основном с поражением кожных покровов на открытых участках тела. Отмечается также, что наиболее частой реакцией на АтД являются тревожно-депрессивные (ТДР) и фобические расстройства (тревога, тревожная депрессия, ипохондрическая депрессия, фобия и др.), связанные со страхом относительно исхода заболевания и косметических дефектов [6, 7]. При этом прослеживается прямая зависимость между степенью тяжести АтД и выраженностью сопутствующего психического расстройства [6, 7, 10].

На сегодняшний день основное направление терапии при АтД – это локальное купирование воспаления кожных покровов и максимальное ослабление зуда [5]. При этом следует отметить, что в силу особенностей патогенеза более целесообразным является комплексный подход к лечению АтД, сочетающий и противозудное (на уровне как центральной, так и периферической нервной системы), и седативное, противотревожное действие [6]. Одним из таких препаратов является Тералиджен® (международное непатентованное наименование – алимемазин), противозудное действие которого проявляется вне зависимости от локализации зуда и причин его возникновения. Кроме этого, препарат обладает противотревожным и седативным действием, а также вегетокорректирующим, что в совокупности клинических эффектов позволяет успешно применять его в терапии кожных заболеваний, сопровождающихся зудом, в том числе и при АтД, в сочетании с имеющимися тревожными расстройствами и дисфункцией вегетативной нервной системы.

Целью настоящего исследования было изучение эффективности и безопасности препарата Тералиджен® (алимемазин) раствор для внутримышечного введения у взрослых больных АтД средней степени тяжести в сочетании с ТДР.

### Задачи исследования:

1. Оценить эффективность препарата Тералиджен® (алимемазин) по влиянию на тяжесть основного проявления заболевания (кожный зуд) при симптоматическом лечении АтД (динамика среднего значения шкалы индекса зуда SCORing Atopic Dermatitis – SCORAD\*).
2. Оценить влияние препарата Тералиджен® (алимемазин) на выраженность тревоги и депрессии у больных АтД по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS), а также по шкале тревоги Спилберга и по опроснику депрессии Бека (Beck Depression Inventory).
3. Оценить влияние терапии Тералидженом на КЖ больных АтД по опроснику дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ).
4. Оценить безопасность и переносимость препарата Тералиджен® (алимемазин) у больных АтД.

### Материалы и методы

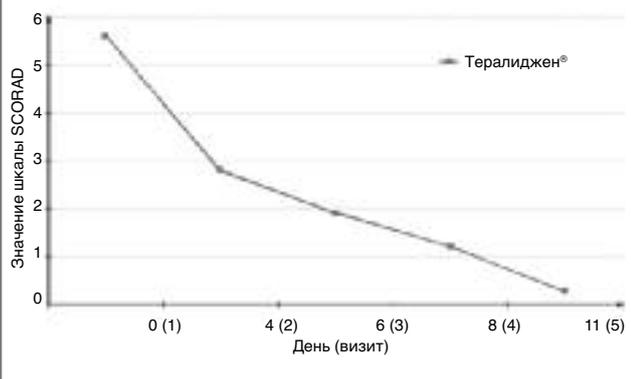
Клиническое исследование проводилось на базе областных клинических кожно-венерологических диспансеров Липецка, Челябинска и Рязани.

Критерии включения пациентов:

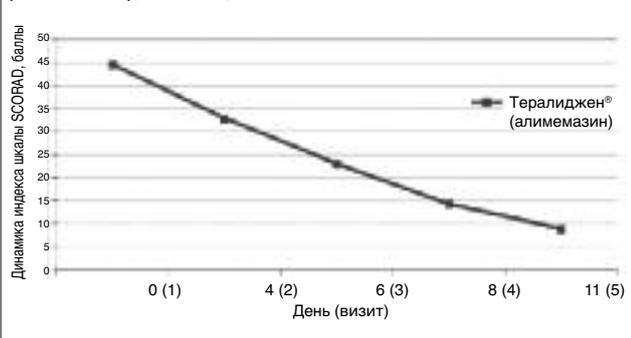
1. Возраст 18–65 лет.
2. Установленный диагноз АтД средней степени тяжести не менее чем в течение 1 года.
3. Наличие кожного зуда с 3 признаками и более:
  - типичная локализация кожного поражения – локтевые сгибы, подколенные ямки, передняя поверхность лодыжек, шея, лицо;

\*Для оценки тяжести АтД используется шкала SCORAD. Она основана на объективных и субъективных (интенсивность дневного кожного зуда и нарушение сна) критериях. Объективные критерии – интенсивность 6 признаков: 1) эритема (гиперемия); 2) отек/папулообразование; 3) мокнутие/корки; 4) экскориация; 5) лихенификация; 6) сухость. Каждый признак оценивается от 0 до 3 баллов (0 – отсутствие, 1 – легкая выраженность, 2 – умеренная выраженность, 3 – сильная выраженность). Общий балл 0 баллов – свидетельствует об отсутствии зуда, 18 баллов – максимальный зуд. Оценивается также распространенность кожных поражений (%) по правилу «девятки» и детально изображается на оценочном листе на рисунках контуров тела спереди и сзади. Субъективные признаки – интенсивность зуда и степень нарушения сна – оцениваются каждый отдельно по 10-балльной шкале (от 0 до 10). Значение индекса рассчитывается по формуле и варьирует от 0 – нет заболевания до 103 – максимально тяжелое течение АтД.

**Рис. 1. Динамика абсолютных средних значений шкалы SCORAD в течение терапии Тералидженом (алимемазин); дни 0–11, визиты 0–5.**



**Рис. 2. Динамика средних значений индекса зуда (по шкале SCORAD) в течение терапии Тералидженом (алимемазин); дни 0–11, визиты 0–5.**



- семейный анамнез: наличие бронхиальной астмы, или поллиноза, или любого atopического заболевания у близких родственников;
- склонность к сухой коже, особенно в течение последнего года;
- видимые признаки дерматита в области сгибов;
- манифестация заболевания в раннем детстве (до 2 лет).

4. Наличие выраженности кожного зуда от 3 до 7 баллов по субшкале индекса зуда SCORAD.
5. Наличие от 30 до 60 баллов по индексу SCORAD.
6. Наличие от 6 до 20 баллов по опроснику ДИКЖ (максимальное значение индекса – 30, чем больше значение, тем более негативно заболевание сказывается на КЖ пациента).
7. Наличие от 11 до 18 баллов по каждой из подшкал (тревоги и депрессии) HADS [11 и более баллов по каждой из подшкал свидетельствует о клинически выраженной (очень значимой) тревоге или депрессии, 0–7 баллов – «норма» (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии), 8–10 баллов – «субклинически выраженная тревога/депрессия»/значимая тревога или депрессия).
8. Для женщин – отрицательный тест на беременность и согласие придерживаться адекватных методов контрацепции в течение всего периода лечения в исследовании и в течение 1 нед после завершения периода лечения; для мужчин – согласие придерживаться адекватных методов контрацепции в течение всего периода лечения в исследовании и в течение 1 нед после завершения периода лечения.

#### Критерии исключения:

1. Необходимость назначения системной глюкокортикоидной терапии.
2. Применение глюкокортикоидных гормонов перорально или парентерально в течение последнего месяца до включения в исследование.

3. Вакцинация за последнюю неделю до включения в исследование.
4. Закрытоугольная глаукома.
5. Гиперплазия предстательной железы.
6. Тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность.
7. Паркинсонизм.
8. Миастения.
9. Синдром Рейе.
10. Одновременное применение ингибиторов моноаминоксидазы и/или их применение в предшествующие 14 дней до включения в исследование.
11. Порфирия.
12. Беременность, период родовой деятельности, период лактации.
13. Синдром апноэ во сне.
14. Коматозные состояния или другие виды глубокого угнетения центральной нервной системы.
15. Алкогольная интоксикация, острые интоксикации седативными, снотворными лекарственными препаратами, наркотическими анальгетиками.
16. Алкогольная и/или наркотическая зависимость в анамнезе.
17. Тяжелые, декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания.
18. Наличие в анамнезе онкологических заболеваний, туберкулеза.
19. Положительный результат анализа крови на ВИЧ, сифилис, вирусные гепатиты В и С.
20. Повышенная чувствительность к активным и вспомогательным компонентам препарата Тералиджен® (алимемазин), а также к фенотиазинам.
21. Участие пациента в любом другом клиническом исследовании в последние 30 дней.

В исследовании приняли участие 69 пациентов – 42% (29) женщин и 58% (40) мужчин, средний возраст 31,3 года – с диагнозом АтД средней степени тяжести по шкале SCORAD в сочетании с ТДР по HADS, а также с установленным негативным влиянием заболевания на КЖ пациента (по опроснику ДИКЖ) согласно критериям включения. Аллергологический анамнез был в норме у 60,9% (n=42) и отягощен у 39,1% (n=27) пациентов. Удовлетворяли не всем критериям включения/невключения и были исключены из анализа эффективности 5 (3,6%) пациентов. Поскольку данные пациенты приняли по крайней мере 1 дозу препарата, то они были включены в ITT-популяцию (Intention-To-Treat analyses) и для них была проведена оценка параметров безопасности.

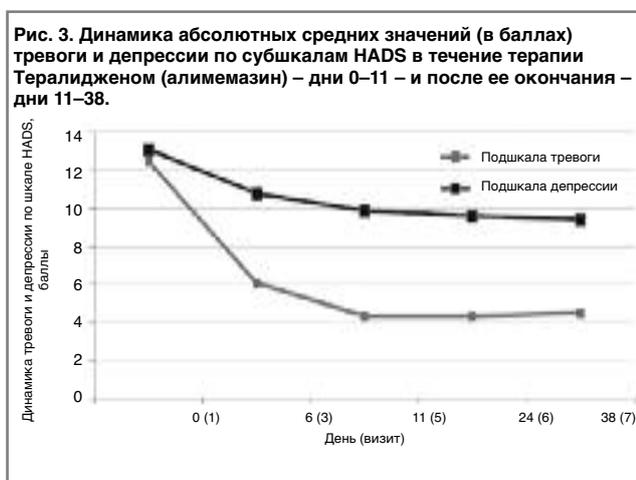
Пациенты получали курс лечения препаратом Тералиджен® (алимемазин) раствор для внутримышечного введения (ампулы 5,0 мг алимемазина тартрата в 1 мл, 5 мл). Тералиджен® вводили внутримышечно по 25 мг (5 мл) 2 раза в день. Длительность приема алимемазина составила 10 дней (начиная с момента введения первой дозы препарата) с дальнейшим периодом наблюдением 28±1 день, таким образом с учетом периода скрининга длительность исследования для каждого пациента составляла 39±1 день. Разрешенной в рамках настоящего исследования являлась наружная терапия (мази, кремы, гели, растворы для наружного применения и т.д.) препаратами, содержащими глюкокортикоидные гормоны, антибактериальные, противовирусные и противогрибковые средства, а также мази, кремы и гели, смягчающие кожные покровы.

После скрининга и рандомизации (визит 0–1) в период лечения было запланировано еще 6 визитов, во время которых проводилась оценка клинического статуса и исследуемых параметров, включающая физикальное обследование пациентов с указанием значений жизненно важных показателей (артериальное давление, частота сердечных сокращений, частота дыхания) и температуры.

Терапия	День 1 (визит 1)	День 4 (визит 2)	День 6 (визит 3)	День 8 (визит 4)	День 11 (визит 5)
Тералиджен®	0/64 (0,0%)	22/64 (34,4%)	55/64 (85,9%)	63/64 (98,4%)	64/64 (100%)

	День 1 (визит 1)	День 4 (визит 2)	День 6 (визит 3)	День 8 (визит 4)	День 11 (визит 5)
Исчезновение симптома (0 баллов)	0/64 (0,0%)	0/64 (0,0%)	2/64 (3,1%)	11/64 (17,2%)	46/64 (71,9%)
Уменьшение симптома ( $\leq 2$ баллов)	0/64 (0,0%)	25/64 (39,1%)	51/64 (79,7%)	92/64 (96,9%)	63/64 (98,4%)

	День 1 (визит 1)	День 6 (визит 3)	День 11 (визит 5)
Уменьшение уровня тревоги	0/64 (0,0%)	63/64 (98,4%)	64/64 (100,0%)
Уменьшение уровня депрессии	0/64 (0,0%)	22/64 (34,4%)	39/64 (60,9%)



Эффективность назначенной терапии оценивалась в динамике и на 11-й день (следующий день после прекращения лечения) по влиянию на продолжительность и тяжесть проявлений АтД и ТДР (по основным и дополнительным критериям эффективности), а также дополнительно изучался на 24±1 день и 38±1 день (от момента начала терапии, соответственно 6 и 7-й визиты) уровень тревоги по HADS и шкале тревоги Спилбергера и уровень депрессии по опроснику депрессии Бека.

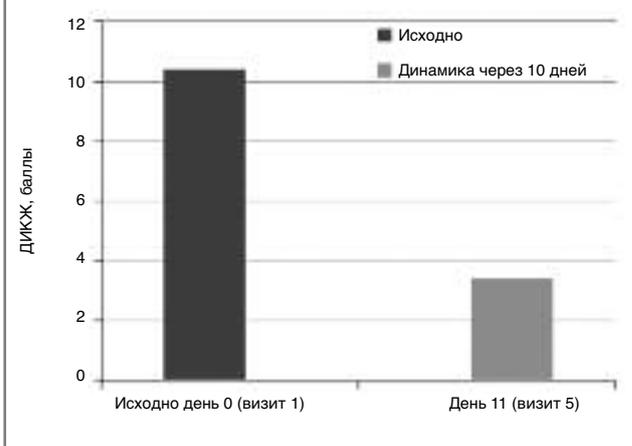
Основными критериями эффективности (первичные конечные точки эффективности), которые оценивались в динамике и к 11-му дню от момента начала лечения, были:

1. Изменение среднего значения шкалы SCORAD.
2. Изменение среднего уровня тревоги и депрессии по HADS.

Также оценивались дополнительные критерии эффективности:

1. Сроки уменьшения индекса SCORAD до 29 баллов и менее.
2. Доля пациентов с уменьшением индекса SCORAD до 29 баллов и менее к 4, 6, 8 и 11-му дням от момента начала лечения.
3. Доля пациентов с исчезновением/уменьшением симптома «кожный зуд» по шкале SCORAD от момента начала лечения (0 баллов/2 балла к 4, 6, 8 и 11-му дням от момента начала лечения).
4. Изменение среднего значения индекса КЖ пациентов (по опроснику ДИКЖ исходно и на 11-й день, 5-й визит).
5. Изменение среднего значения уровня тревоги по шкале тревоги Спилбергера и среднего значения уровня де-

**Рис. 4. Изменение ДИКЖ на терапии Тералидженом (алимемазин) на 11-й день исследования (визит 5) по отношению к визиту скрининга.**



прессии по опроснику депрессии Бека (исходно и на 3, 5-й визиты – 10 дней терапии, а также 6-й – 24±1 день – и 7-й визиты – 38±1 день).

6. Возможное возникновение нежелательных явлений (в том числе серьезных), контроль витальных функций (измерение частоты сердечных сокращений, артериального давления, температуры тела, частоты дыхательных движений).
7. Оценка сопутствующей терапии.

### Статистический анализ

Статистический анализ полученных данных проводили как с учетом, так и без учета преждевременно выбывших испытуемых (PP – per protocol – и ИТТ-анализ). Параметры эффективности были проанализированы для всех пациентов, закончивших исследование без существенных отклонений от протокола и имеющих к 11-му дню лечения данные оценок по шкалам SCORAD и HADS (PP-популяция, n=64), а параметр безопасности – для всех пациентов, которые приняли по крайней мере 1 дозу препарата и у которых хотя бы для одной временной точки имелись данные по оценке безопасности после его приема (ИТТ-популяция, n=69). Для демографических, лабораторных параметров эффективности и др. в зависимости от типа переменной вычислялись значения минимальных и максимальных значений, арифметического среднего, стандартного отклонения, 95% доверительного интервала для среднего, медианы, межквартильного размаха и доли (в %). Для анализа основных критериев эффективности применялись соот-

ветствующие параметрические и непараметрические тесты. Динамику изменения показателей к различным визитам от начала лечения оценивали с использованием дисперсионного анализа с повторными измерениями (RM-ANOVA). При сравнении сроков уменьшения индекса SCORAD до 29 баллов и менее (time-to-event) применяли метод Каплана–Мейера и регрессию Кокса. Анализ безопасности по отсутствию статистически значимых различий между визитом скрининга и визитом 5 по лабораторным и жизненно важным показателям в зависимости от типа распределения данных осуществлялся с использованием параметрического (парный t-тест Стьюдента) и непараметрического тестов (критерий Уилкоксона).

## Результаты

### *Влияние алимемазина на интенсивность и распространенность кожных поражений АтД*

Включенные в анализ 64 (100,0%) пациента, получавшие терапию препаратом Тералиджен® (алимемазин), закончили исследование без отклонения от протокола. На фоне терапии раствором алимемазина все пациенты отмечали улучшение состояния – уменьшение степени выраженности симптомов как АтД, так и ТДР. Редукция зуда и других проявлений заболевания, свидетельствующая об улучшении состояния, наблюдалась уже на 4-й день лечения (данные шкалы SCORAD; рис. 1). Среднее значение абсолютных значений шкалы SCORAD к 4-му дню (визит 2) уменьшилось в 2 раза – с 5,6 до 2,8, к 8-му дню (визит 4) – в 4 раза – до 1,2 и к 11-му дню от начала лечения составило  $0,3 \pm 0,6$  балла, достоверно уменьшившись в итоге в 18,7 раза (первичная конечная точка эффективности);  $p < 0,0001$ .

Аналогичным образом наблюдалась положительная динамика среднего значения индекса зуда (по шкале SCORAD), он снизился в 4,95 раза (с 44,63 до 9,01 балла) к 11-му дню терапии ( $p < 0,0001$ ), что также свидетельствует о значительном системном улучшении клинического течения АтД (рис. 2).

Также при лечении алимемазином было отмечено статистически значимое увеличение доли пациентов, достигших со временем уровня индекса SCORAD 29 баллов и менее ( $p < 0,0001$ ), так, уже на 6-й день доля пациентов составила 85,9% ( $n=55$ ), а к 11-му дню достигли этого уровня все 100% ( $n=64$ ) пациентов (табл. 1).

Кроме этого, установлена существенно выраженная положительная динамика, проявляющаяся в росте доли пациентов с исчезновением или уменьшением проявления симптома «кожный зуд» (2 балла и менее). Так, к 6-му дню лечения она наблюдалась в 79,7% ( $n=51$ ) случаев, к 11-му – 98,4% ( $n=63$ ) соответственно. Доля пациентов с полным исчезновением кожного зуда к 11-му дню составила 71,9% ( $n=46$ ), что свидетельствует о статистически значимом положительном эффекте от проводимой терапии ( $p < 0,0001$ ); табл. 2.

### **Анализ уменьшения уровня тревоги и депрессии**

На терапии Тералидженом отмечалось значительное увеличение доли пациентов, достигших целевого уровня 10 баллов или менее по уровню тревоги и депрессии по HADS ( $p < 0,0001$ ); табл. 3.

Согласно данным динамики шкалы HADS значительный эффект от терапии алимемазином отмечался уже на 6-й день лечения, это выражалось в увеличении доли пациентов до 98,4% с субклиническим уровнем тревоги, а депрессии – соответственно до 34,4% (снижение уровня тревоги и депрессии до 10 баллов и менее, свидетельствующее об уменьшении тяжести на 1 уровень в сравнении с исходным), а уже к 11-му дню все 100% пациентов отметили снижение уровня тревоги и 60,9% – уменьшение выраженности депрессии до субклинического (см. табл. 3).

Среднее изменение уровня тревоги и депрессии к 11-му дню исследования составило -8,2 и -3,2 балла соответ-

ственно. Таким образом, к концу лечения (на 11-й день) количество баллов по субшкале тревоги HADS составило 4,3 и 9,9 балла по субшкале депрессии (рис. 3). Следует обратить особое внимание на то, что в данном клиническом исследовании был подтвержден длительный терапевтический эффект алимемазина в отношении редукции ТДР, так как достигнутый к концу лечения уровень тревоги и депрессии оставался практически неизменным весь период наблюдения до конца исследования – он составил на 38-й день 4,5 балла по субшкале тревоги и 9,4 балла по субшкале депрессии шкалы HADS (рис. 3).

Также наблюдалась положительная динамика редукции тревожно-депрессивной симптоматики по шкале тревоги Спилбергера и опроснику депрессии Бека: количество баллов существенно снизилось на 11-й день лечения и составило соответственно 38,1 балла (исходно 43,2) и 1,0 балла (исходно 6,4); табл. 4. Причем соответственно у 57,8% ( $n=37$ ) и у 82,8% ( $n=53$ ) пациентов не изменился достигнутый на терапии сниженный уровень тревоги и депрессии и не наблюдалось увеличения этих показателей (на 1 балл и более по шкале Спилбергера и опроснику Бека) в течение всего периода наблюдения (38-й день).

Для оценки степени негативного влияния кожного заболевания на разные аспекты жизни больного (отношения в семье с родственниками, с друзьями, коллегами по работе, занятия спортом, сексом, социальная активность и т.д.) в исследовании был использован русифицированный вариант специфического опросника ДИКЖ. ДИКЖ также используется как критерий оценки тяжести состояния больного и эффективности проводимой терапии. Согласно данным ДИКЖ на фоне терапии алимемазином пациенты отмечали существенное улучшение, что соответственно выражалось в уменьшении количества баллов с  $10,4$  до  $3,4$  ( $-7,1 \pm 2,8$ ) на 11-й день лечения (визит 5); рис. 4. Таким образом, фармакотерапия препаратом Тералиджен® изменила влияние заболевания на КЖ пациентов с «умеренного» уровня градации на «незначительное», что, безусловно, свидетельствует об эффективности и позитивном восприятии данной терапии пациентами.

Что касается вопроса безопасности терапии алимемазином, то следует отметить, что в ходе клинического исследования у пациентов было зафиксировано только одно нежелательное явление – сонливость легкой степени тяжести, которая была выявлена у 2 (3,1%) пациентов, связь этого нежелательного явления с приемом назначенного препарата была отмечена врачом-исследователем как вероятная.

## Выводы

Все пациенты, получавшие терапию Тералидженом (алимемазин) раствор для внутримышечного введения, отмечали постепенное улучшение состояния, заключающееся в уменьшении степени выраженности основных симптомов АтД. Редукция зуда и других проявлений заболевания, показывающая динамику улучшения состояния, наблюдалась уже на 4-й день лечения, среднее значение абсолютных значений шкалы индекса зуда SCORAD к 4-му дню уменьшилось в 2 раза, с 5,6 до 2,8, к 8-му дню – в 4 раза – до 1,2 и к 11-му дню составило  $0,3 \pm 0,6$  балла, уменьшившись в итоге в 18,7 раза ( $p < 0,0001$ ). Аналогичным образом наблюдалась положительная динамика среднего значения индекса зуда (по шкале SCORAD) – к 11-му дню терапии он снизился в 4,95 раза (с 44,63 до 9,01 балла;  $p < 0,0001$ ), что также свидетельствует о значительном системном улучшении клинического течения АтД. Также был отмечен статистически достоверный тренд увеличения доли пациентов, достигших уровня индекса SCORAD 29 баллов и менее ( $p < 0,0001$ ), уже на 6-й день доля пациентов составила 85,9% ( $n=55$ ), а к 11-му дню достигли этого уровня все 100% ( $n=64$ ) пациентов. Кроме этого, установлена положительная динамика, проявляющаяся в значимом увеличе-

Таблица 4. Динамика редукции (в баллах) тревожно-депрессивной симптоматики по шкале тревоги Спилберга и опроснику депрессии Бека (0–38-й день, визиты 0, 3, 5 и 7)					
Шкалы	Скрининг	День 6 (визит 3)	День 11 (визит 5)	День 38 (визит 7)	
	Баллы	Баллы (изменение)	Баллы (изменение)	Пациенты без увеличения уровня тревоги и депрессии на $\geq 1$ балл по шкалам	
				абс.	%
Шкала тревоги Спилберга	43,2	40,3 (-2,9)	38,1 (-5,0)	37	57,8
Опросник депрессии Бека	6,4	2,6 (-3,8)	1,0 (-5,4)	53	82,8

нии доли пациентов с исчезновением или уменьшением проявления симптома «кожный зуд» (2 балла и менее). Так, к 6-му дню лечения она наблюдалась в 79,7% (n=51) случаев, к 11-му дню – 98,4% (n=63), соответственно почти у всех пациентов. Доля пациентов с полным исчезновением кожного зуда к 11-му дню составила 71,9% (n=46), что, безусловно, также свидетельствует о значительном эффекте от проводимой терапии (p<0,0001).

На терапии Тералиджем существенно уменьшилась сопутствующая тревожно-депрессивная симптоматика. Среднее изменение уровня тревоги и депрессии к 11-му дню исследования составило -8,2 и -3,2 балла – значение составило 4,3 и 9,9 балла по субшкалам HADS, отмечалось значительное увеличение доли пациентов, достигших целевого уровня (10 баллов или менее) тревоги и депрессии по HADS (p<0,0001). Стоит отметить, что значительный эффект от терапии отмечался уже на 6-й день лечения (по шкале HADS), это сопровождалось увеличением доли пациентов с субклиническим уровнем тревоги до 98,4% и депрессии – до 34,4%, свидетельствующим об уменьшении тяжести на 1 уровень в сравнении с исходным. А уже к 11-му дню все 100% пациентов отметили снижение уровня тревоги и 60,9% – уменьшение выраженности депрессии до субклинического. Также положительная динамика была показана и по шкале тревоги Спилберга (количество баллов снизилось с 43,2 до 38,1), и по опроснику депрессии Бека (с 6,4 баллов до 1,0). Существенно важным представляется то, что достигнутый к концу лечения низкий уровень тревоги и депрессии оставался практически неизменным весь период наблюдения (38 дней исследования), он составил 4,5 балла по субшкале тревоги и 9,4 балла по субшкале депрессии шкалы HADS. Аналогично в течение всего периода исследования постоянный, сниженный от исходного уровень тревоги и депрессии (без повышения на 1 балл и более) наблюдался соответственно по шкале Спилберга и опроснику Бека у 57,8% (n=37) и у 82,8% (n=53) пациентов. В итоге можно сделать вывод, что в данном клиническом исследовании был подтвержден как быстрый, так и пролонгированный терапевтический эффект алимемазина в отношении редукции ТДР.

На фоне фармакотерапии алимемазином (Тералиджен®) пациенты отметили существенное уменьшение негативного влияния заболевания на социальную и функциональную активность (отношения в семье с родственниками, друзьями, коллегами по работе; занятия спортом, сексом и т.д.) с «умеренного» уровня градации на «незначительное» (по опроснику ДИКЖ на 11-й день лечения количество баллов уменьшилось с 10,4 до 3,4 – -7,1±2,8 балла). Таким образом, на фоне терапии алимемазином в исследовании, безусловно, показаны существенное улучшение КЖ и позитивное восприятие данной терапии пациентами – все

пациенты завершили терапию препаратом и последующее наблюдение.

Кроме того, установлен высокий профиль безопасности исследованного препарата, у пациентов было выявлено только одно нежелательное явление – сонливость легкой степени (у 2 пациентов).

Таким образом, на фоне терапии все пациенты отмечали улучшение состояния, причем уменьшение степени выраженности симптомов как АтД, так и сопутствующего ТДР. Результаты проведенного клинического исследования указывают на высокую (достоверную) эффективность, безопасность, хорошую переносимость и высокую комплаентность терапии препаратом Тералиджен® (алимемазин) у больных АтД средней степени тяжести в сочетании с ТДР. Следовательно, препарат Тералиджен® (алимемазин) целесообразно применять для комплексной терапии АтД, сопровождающегося ТДР и иными психоневрологическими расстройствами.

#### Литература/References

1. Атопический дерматит. Клинические рекомендации. МЗ РФ. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, 2016. / Atopicheskii dermatit. Klinicheskie rekomendatsii. MZ RF. Rossiiskaia assotsiatsiia allergologov i klinicheskikh immunologov, 2016. [in Russian]
2. Bieber T. Atopic Dermatitis. Ann Dermatol 2010; 22 (2): 125–37.
3. Аллергология и иммунология. Национальное руководство. Под общ. ред. Р.М.Хайтова, Н.И.Ильиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. / Allergologia i immunologia. Natsional'noe rukovodstvo. Pod obshch. red. R.M.Khaitova, N.I.Ilnoi. M.: GEOTAR-Media, 2009. [in Russian]
4. Информационно-методическое письмо Министерства здравоохранения Московской области «Атопический дерматит». Московский областной кожно-венерологический диспансер. Красногорск, 2008. / Informatsionno-metodicheskoe pis'mo Ministerstva zdravookhraneniia Moskovskoi oblasti «Atopicheskii dermatit». Moskovskii oblastnoi kozhno-venerologicheskii dispanser. Krasnogorsk, 2008. [in Russian]
5. Кочергин Н.Г. Атопический дерматит: современные аспекты патогенеза и терапии. Рус. мед. журн. 2004; 12 (18): 1076–81. / Kochergin N.G. Atopicheskii dermatit: sovremennye aspekty patogeneza i terapii. Rus. med. zhurn. 2004; 12 (18): 1076–81. [in Russian]
6. Миченко А.В. Атопический дерматит: аспекты психосоматических расстройств, их классификация и комплексная терапия. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. / Michenko A.V. Atopicheskii dermatit: aspekty psikhosomaticheskikh rasstroivst, ikh klassifikatsiia i kompleksnaia terapiia. Dis. ... kand. med. nauk. M., 2009. [in Russian]
7. Смудевич А.А., Дороженко И.Ю., Иванов О.Л., Львов А.Н. Проблемы психодерматологии: современные аспекты. [https://www.rlsnet.ru/articles\\_405.htm](https://www.rlsnet.ru/articles_405.htm) / Smulevich A.A., Dorozhenok I.Yu., Ivanov O.L., Lvov A.N. Problemy psikhodermatologii: sovremennye aspekty. [https://www.rlsnet.ru/articles\\_405.htm](https://www.rlsnet.ru/articles_405.htm) [in Russian]
8. Chrostowska-Plak D, Salomon J, Reich A, Szepletowski JC. Clinical aspects of itch in adult atopic dermatitis patients. Acta Dermatovenerologica 2009; 89: 379–83.
9. Slattery MJ, Essex MJ, Paley EM et al. Depression, Anxiety, and Dermatologic Quality of Life in Adolescents with Atopic Dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2011; 128 (3): 668–71.
10. Lim VZ, Ho RC, Tee S et al. Anxiety and Depression in Patients with Atopic Dermatitis in a Southeast Asian Tertiary Dermatological Centre. Ann Acad Med Singapore 2016; 45 (10): 451–5.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Един Антон Сергеевич – канд. мед. наук, начальник отд. клинических исследований, ФГБУ «ГНЦ РФ ФМБЦ им. А.И.Бурназяна». E-mail: anton7819@gmail.com

# Головокружение после черепно-мозговой травмы: диагностика и лечение

А.И.Крюков<sup>✉1,2</sup>, Н.Л.Кунельская<sup>1,2</sup>, А.Л.Гусева<sup>1</sup>

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

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

✉nikio@zdrav.mos.ru

В статье рассматриваются этиология и патогенез головокружения после черепно-мозговой травмы. Представлена характерная клиническая картина, особенности диагностики и лечения при таких видах заболеваний, вызывающих посттравматическое головокружение, как доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение, перилимфатическая фистула, дегисценция верхнего полукружного канала, перелом лабиринта, посттравматическая вестибулярная мигрень, постконтузионный синдром и др.

**Ключевые слова:** посттравматическое головокружение, травма головы, доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение, перилимфатическая фистула, посттравматическая вестибулярная мигрень, постконтузионный синдром.

**Для цитирования:** Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Гусева А.Л. Головокружение после черепно-мозговой травмы: диагностика и лечение. Consilium Medicum. 2018; 20 (2): 151–155. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.2.151-155

## Review

### Vertigo after traumatic brain injury: diagnostics and treatment

A.I.Kryukov<sup>✉1,2</sup>, N.L.Kunelskaya<sup>1,2</sup>, A.L.Guseva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>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;

<sup>2</sup>Scientific Research Clinical Institute of Otorhinolaryngology L.I.Sverzhovsky of the Department of Health of Moscow. 117152, Russian Federation, Moscow, Zagorodnoye sh., d. 18a, str. 2

✉nikio@zdrav.mos.ru

#### Abstract

The article considers vertigo after traumatic brain injury etiology and pathogenesis. A typical clinical performance, diagnostics and treatment aspects in such conditions causing post traumatic vertigo as benign paroxysmal positional vertigo, perilymphatic fistula, superior semicircular canal dehiscence, labyrinth fracture post traumatic vestibular migraine, postconcussional syndrome, and other reasons are described.

**Key words:** post traumatic vertigo, head injury, benign paroxysmal positional vertigo, perilymphatic fistula, post traumatic vestibular migraine, postconcussional syndrome.

**For citation:** Kryukov A.I., Kunelskaya N.L., Guseva A.L. Vertigo after traumatic brain injury: diagnostics and treatment. Consilium Medicum. 2018; 20 (2): 151–155. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.2.151-155

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) – повреждение черепа и головного мозга в результате механического воздействия, является важной медицинской и социальной проблемой, экономический ущерб от которой огромен. Ежегодно в России ЧМТ диагностируют у 700 тыс. человек, в США это количество достигает 3,8 млн в год [1, 2]. По частоте встречаемости среди причин ЧМТ доминируют бытовые факторы, за которыми следует транспортный, спортивный и производственный травматизм. Распространенность ЧМТ среди военных, проходящих срочную службу, значительно выше. Так, по данным Н. Terrio и соавт., около 1/4 личного состава войск США, командированных в Юго-Восточную Азию, перенесли хотя бы одну ЧМТ за время службы [3]. По тяжести ЧМТ подразделяется на три степени: легкую, среднюю и тяжелую. К первой ЧМТ относят сотрясение и ушибы мозга легкой степени; ко второй – ушибы мозга средней степени и подострое сдавление мозга; третьей – ушибы тяжелой степени, диффузное аксональное повреждение и острое сдавление мозга [1]. В клинической картине неврологических нарушений при ЧМТ любой тяжести обязательно присутствует головокружение, причины которого могут быть разнообразны в зависимости от характера повреждения вестибулярных центров в центральной нервной системе (ЦНС), вестибулярного нерва и лабиринта [4, 5].

Для оценки головокружения, на которое жалуются практически все пациенты с ЧМТ, используется ряд клинических и инструментальных тестов, которые позволяют оценить функцию периферических и центральных отделов вестибулярной системы и объективизировать состояние пациента. В такое обследование входят тесты на постуральную устойчивость и оценку глазодвигательных реакций [6]. Проводятся простой и усложненный тест Ромберга, оценка походки, в частности с поворотами головы в горизонтальной и вертикальной плоскости, оценка спонтанного нистагма, плавного слежения, саккад, тест поворота головы (тест Хальмаги), оценка субъективной зрительной вертикали. Чувствительным методом для оценки глазодвигательных нарушений при ЧМТ являются видеонистагмография и видеоимпульсный тест (vНПТ), чувствительность и специфичность которых при сочетанном проведении достигает 88 и 97% соответственно [7].

Основными причинами головокружения при ЧМТ являются следующие:

1. Возникшее вследствие травмы нарушение целостности лабиринта, его строения или проводящих путей вестибулярного анализатора. Примерами такого посттравматического головокружения являются доброкачествен-

ное пароксизмальное позиционное головокружение (ДППГ), сотрясение лабиринта, поражение утрикулюса и саккулюса, фистула лабиринта, дегисценция верхнего полукружного канала (ДВПК), односторонняя вестибулярная гипофункция и посттравматическая болезнь Меньера.

2. Микроструктурные поражения ЦНС, включающие аксональное повреждение, ведущее к нарушению работы калиевых и натриевых ионных каналов и аксоплазматического транспорта [8]. Диффузное аксональное повреждение чаще всего локализуется в области перехода белого вещества в серое, области ствола мозга, мозолистого тела, ножек мозга и мозжечка, базальных ганглиев, таламуса, а также в белом веществе лобных и височных долей. При максимальной выраженности этих изменений пациент впадает в коматозное состояние с выраженными стволовыми симптомами и вегетативные расстройства с последующим переходом в стойкое или транзиторное вегетативное состояние [9]. На магнитно-резонансной и компьютерной томографии головного мозга в таких случаях выявляется увеличение объема мозга, мелкоочаговые геморрагии в белом веществе полушарий мозга, мозолистом теле, а также в подкорковых и стволовых структурах, что является плохим прогностическим признаком [10]. Однако при легких ЧМТ при нейровизуализации может не наблюдаться явных патологических признаков, как и тяжелой клинической симптоматики. Тем не менее нельзя исключить, что подобные микроструктурные поражения ЦНС, выраженные в меньшей степени, могут быть причиной длительного головокружения и неустойчивости у большинства пациентов после легкой ЧМТ [11].

3. Возникновение посттравматической головной боли и вестибулярной мигрени, триггером для которых явилась перенесенная травма головы.

4. Постконтузионный синдром.

5. Психологические факторы, включающие тревогу, депрессию, панические атаки, посттравматическое стрессовое расстройство и т.д. Сопутствующие травме эмоциональные переживания усиливают возникшее вследствие других причин головокружение и ухудшают прогноз восстановления таких пациентов [12].

### **Доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение**

ДППГ является одной из самых частых причин головокружения после ЧМТ [13]. Ударная волна, распространяющаяся по костям черепа, вызывает травматическое повреждение отолитовой мембраны в рецепторах преддверия лабиринта и отрыв отолитов от макулы утрикулюса. В дальнейшем попадание отолитов в один из полукружных каналов вызывает характерный симптомокомплекс ДППГ. Клиническое течение посттравматического ДППГ не отличается от идиопатического варианта и проявляется короткими, чаще менее 1 мин, приступами вращательного головокружения, возникающего при изменениях положения головы: при поворотах с боку на бок, вставании или укладывании в постель. Таким образом, при наличии у пациента с ЧМТ жалоб на позиционный характер головокружения в первую очередь следует исключить ДППГ при помощи диагностических позиционных тестов и при подтверждении диагноза провести репозицию лечебными маневрами, которые высокоэффективны при посттравматическом варианте ДППГ [14]. Для ДППГ после ЧМТ, так же как при идиопатическом варианте, характерно превалирование поражения заднего полукружного канала, однако после травмы чаще регистрируется двусторонний отолитиаз, и, по данным некоторых авторов, при лечении требуется большее количество репозиционных маневров [15, 16].

### **Сотрясение лабиринта и поражение утрикулюса и саккулюса**

Эти виды поражения лабиринта имеют в большей степени теоретическое обоснование, их сложно диагностировать, однако в ряде случаев они объясняют наблюдаемую клиническую симптоматику у пациентов после ЧМТ.

Под сотрясением лабиринта понимают неспецифическое повреждение по механизму ускорения-замедления перепончатого лабиринта в костной капсуле, которое проявляется его микроразрывами, кровоизлияниями или локальной ишемией в различных отделах. Клинически это манифестирует нарушением слуха, головокружением, ушным шумом после травмы, причем пораженный лабиринт может находиться на противоположной удару стороне [17, 18].

Изолированное поражение утрикулюса и саккулюса нашло свое подтверждение при выявлении у пациентов с ЧМТ асимметрии вестибулярных вызванных миогенных потенциалов при отсутствии отклонений в калорической пробе и вращательных тестах [19]. В таких случаях пациенты жалуются на значительное нарушение равновесия, ощущение наклона в сторону, а также неустойчивость при быстрых поворотах головы и позиционное головокружение, при котором не определяется характерный для ДППГ позиционный нистагм. Адаптация к такому повреждению еще до конца не изучена. Считается, что коррекция вестибулярной функции в покое стоя или сидя наступает значительно быстрее благодаря центральной компенсации в отличие от адаптации при движении и быстрых поворотах головы [20].

### **Перилимфатическая фистула**

При ЧМТ может возникнуть фистула лабиринта – разрывы мембран перепончатого лабиринта в области окон преддверия и улитки с последующим истечением перилимфы в среднее ухо. Такие посттравматические фистулы в основном являются следствием баротравмы при подводном плавании, взрывах, быстрых перепадах атмосферного давления, а также травмах головы, сопровождающихся переломом височной кости [21, 22]. При этом у пациентов помимо головокружения и нарушения равновесия могут регистрироваться односторонняя глухота или снижение слуха, ушной шум, перфорация барабанной перепонки и кровотечение уха. Диагностические критерии на сегодняшний день остаются спорными вследствие невысокой корреляции визуального подтверждения наличия фистулы при тимпанотомии у пациентов с подозрением на ее наличие [23]. Тактика ведения пациентов с подозрением на фистулу лабиринта также дискуссионна. В ряде случаев фистулы закрываются самостоятельно при консервативном лечении, а для хирургического вмешательства показанием является отсутствие положительной динамики [24].

### **Дегисценция верхнего полукружного канала**

ДВПК проявляется синдромом «третьего окна», когда костная стенка над верхним полукружным каналом истончается вследствие травмы, и возникает патологическое сообщение канала со средней черепной ямкой. В отличие от перилимфатической фистулы ДВПК после травмы развивается не сразу: требуется время, чтобы дефект костной стенки расширился и появилась характерная клиническая симптоматика. Классическими диагностическими признаками ДВПК являются головокружение при громких звуках (симптом Туллио), изменении давления (симптом Эннебера), аутофония и кондуктивная тугоухость. Инструментально диагноз подтверждается при обнаружении костного дефекта при высокоразрешающей компьютерной томографии височных костей, а также низкими порогами возникновения и высокой амплитудой пиков вестибулярных вызванных миогенных потенциалов на пораженной стороне. Лечение ДВПК хирургическое, включает восстанов-

ление стенки верхнего полукружного канала или его пломбировку [25, 26].

### Односторонняя вестибулярная арефлексия

Односторонняя вестибулярная арефлексия (ОВА) – выпадение вестибулярной функции одного лабиринта, может наблюдаться даже при отсутствии перелома височной кости. Возможный патогенез ОВА включает посттравматическую демиелинизацию преддверно-улиткового нерва, кровотечение или микроишемические повреждения внутри лабиринта. Наиболее часто ОВА наблюдается при переломах височной кости, особенно поперечных, когда линия перелома проходит непосредственно через внутренний слуховой проход или капсулу лабиринта. При этом также могут выявляться кровотечение из уха, гематотимпанум, перфорация барабанной перепонки, ликворея из уха, глухота и парез лицевого нерва [27]. Клинически головокружение проявляется острым вестибулярным синдромом с характерными нистагмными реакциями периферического генеза в клинических и инструментальных диагностических тестах.

### Посттравматическая болезнь Меньера

Основной теорией патогенеза болезни Меньера является нарушение внутрилабиринтного гомеостаза эндолимфы с периодическим возникновением эндолимфатического гидророса. Заболевание носит полиэтиологический характер, и травма лабиринта может быть одним из триггеров к возникновению дисбаланса продукции и резорбции эндолимфы. По данным J.Pules, из 120 пациентов с болезнью Меньера у 3% была выявлена связь между началом заболевания и предшествующей ЧМТ [28]. Клиническими симптомами болезни Меньера являются приступы вращательного головокружения длительностью от 20 мин до 12 ч, сенсорное снижение слуха в области низких и средних частот с характерной флюктуацией симптомов, что нашло отражение в принятых в 2015 г. клинических критериях болезни Меньера [29]. При подтверждении диагноза назначается консервативное лечение, включающее гипосолевою диету, прием бетагистина и диуретиков, а при его неэффективности – различные виды хирургических вмешательств [30].

### Посттравматическая вестибулярная мигрень

Развитие посттравматической мигреноподобной головной боли и реже головокружения очень характерно для легкой травмы головы и шеи [31, 32]. Так, при обследовании 58 военных, проходящих службу или уволившись в запас, имевших в анамнезе легкую ЧМТ, у 41% была диагностирована посттравматическая вестибулярная мигрень [13]. Такие пациенты могут описывать головокружение как вращение, дрожание изображения перед глазами, ощущения покачивания как на волнах или легкого опьянения, что очень трудно отличить от обычной вестибулярной мигрени или другого вида посттравматического головокружения. Для постановки диагноза используются критерии вестибулярной мигрени, опубликованные в 3-м издании Международной классификации головных болей: наличие не менее 5 приступов головокружения и неустойчивости длительностью от 5 мин до 72 ч, 1/2 из которых сочетается с головной болью, визуальной аурой, фото- или фонофобией [33]. Заподозрить посттравматическую вестибулярную мигрень помогают сопутствующие жалобы на тошноту, дискомфорт при активных движениях, а также отсутствие при обследовании признаков поражения внутреннего уха. Заболевание может развиваться в течение нескольких дней или недель после перенесенной травмы, а вероятность его возникновения не зависит от степени ее тяжести. Среди возможных предрасполагающих факторов к развитию посттравматической вестибулярной мигрени

дискутируется сила эмоциональных переживаний, сопутствующих травме, а также предрасполагающий семейный анамнез мигрени и имеющаяся у пациента до травмы склонность к учащению [12]. У женщин наблюдается разрыв вестибулярной мигрени после травмы в 2–3 раза чаще, чем у мужчин [34]. Для лечения посттравматической вестибулярной мигрени используются те же препараты, что и при обычной вестибулярной мигрени, однако достоверных исследований на эту тему не проводилось [32, 35]. Основу профилактической терапии, так же как и при вестибулярной мигрени, составляют топироматы, производные вальпроевой кислоты, пропранолол и метопролол [36]. Положительный эффект также описан при назначении верапамила, трициклических антидепрессантов, венлафаксина и эсциталопрама [37].

### Постконтузионный синдром

Постконтузионный (посткоммоционный) синдром – это симптомокомплекс, развивающийся после ЧМТ и включающий в себя как минимум три из следующих симптомов: головную боль, головокружение, раздражительность, трудности концентрации внимания, утомляемость, нарушение сна, фото- и фонофобию. В отечественной литературе для обозначения этого состояния встречаются следующие термины: «посттравматический синдром», «последствия ЧМТ», «травматическая болезнь головного мозга» или «травматическая энцефалопатия» [38]. Головокружение в таких случаях мало отличается от посттравматической вестибулярной мигрени, и диагноз ставится на основании наличия дополнительных симптомов. Считается, что развитие постконтузионного синдрома обусловлено микроструктурными изменениями в головном мозге, диффузным аксональным повреждением, которое приводит к обратимому разобщению коры, подкорковых структур и ствола мозга, нарушению функций интегративных структур и не выявляется объективными методами нейровизуализации. Таким пациентам необходимо проводить тщательное обследование вестибулярной функции для исключения патологии лабиринта [39, 40]. При проведении глазодвигательных тестов у пациентов с постконтузионным синдромом выявляются большой процент ошибок в тесте антисаккад, уменьшение абсолютного количества прогнозируемых саккад, снижение показателя gain и увеличение его двусторонней асимметрии в видеоимпульсном тесте. Нарушение в тестах оценки саккад, вероятнее всего, обусловлено нарушением тормозящего влияния коры лобной доли и поражением различных ГАМКергических структур головного мозга, в то время как нарушение в тесте поворота головы связано с повреждением нейроанатомических связей вестибулярных ядер с мозжечком и ядрами глазодвигательных нервов [41].

### Основные принципы лечения головокружения после ЧМТ

Ведение пациента с головокружением после ЧМТ требует командной работы различных специалистов. При травмах головы, сопровождающихся специфическим поражением лабиринта (перилимфатическая фистула, ДВПК, перелом пирамиды височной кости), требуется хирургическое лечение. В остальных случаях посттравматического головокружения показана вестибулярная реабилитация, которая доказала свою эффективность во многих исследованиях. Комплекс вестибулярной реабилитации включает набор упражнений на движение глаз, поворотов головы в сочетании с упражнениями на статическое поддержание позы и управление балансом в динамике [42]. Вестибулярная реабилитация не только уменьшает головокружение, но также улучшает когнитивные функции, позволяя пациенту в максимально короткие сроки полноценно вернуться к повседневной активности и выполнению профес-

сиональных обязанностей [43, 44]. Наилучшие результаты наблюдаются при сочетании вестибулярной реабилитации с коррекцией головной боли, расстройств эмоциональной сферы (тревоги и депрессии) и нарушений сна. В некоторых исследованиях указывалось, что отдых от умственного и физического труда может благоприятно сказаться на скорости восстановления, особенно после спортивных ЧМТ [45]. На практике же пациенты, вырванные из привычного ритма жизни, отстраненные от работы врачом после легкой ЧМТ, сталкиваются со стрессовыми факторами в быту и финансовыми затруднениями из-за пропуска рабочих дней, что усиливает тревогу и депрессию, удлиняя сроки восстановления [27].

Уже более 50 лет в мировой медицинской практике для лечения головокружений врачами разных специальностей применяется комплексный биорегуляционный препарат Вертигохель® (Vertigoheel) немецкой фармацевтической компании «Хеель». Вертигохель® – это многокомпонентный препарат, имеющий многоцелевую активность в отношении вазодилатации капилляров и тем самым – микроциркуляции, что продемонстрировал метаанализ результатов двух рандомизированных контролируемых исследований и двух неинтервенционных исследований эффективности и переносимости препарата Вертигохель® в сравнении с препаратами выбора при головокружении. Всего в исследованиях приняли участие 1388 пациентов, из которых 635 получали терапию препаратом Вертигохель®, а 753 – препаратом сравнения (бетастин, дименгидринат или экстракт гинкго билоба). Препарат Вертигохель® был сопоставим со всеми препаратами сравнения по всем трем рассмотренным критериям эффективности (снижению числа ежедневных приступов головокружения, их продолжительности и интенсивности) [46]. Для профилактики и лечения головокружений Вертигохель® следует принимать по 10 капель, предварительно растворив в 100 мл воды, 3 раза в день. Препарат не имеет клинически значимых межлекарственных взаимодействий, что особенно важно для лечения пациентов со смешанным головокружением и при наличии сопутствующей патологии.

## Прогноз

У большинства пациентов головокружение значительно уменьшается в течение нескольких дней или недель после травмы, однако в ряде случаев симптомы сохраняются в течение многих месяцев или даже лет после легкой ЧМТ. Пациенты с развившимся хроническим посттравматическим головокружением не всегда могут вернуться к работе в короткие сроки [47]. У больных с развившимся постконтузионным синдромом, сохранявшимся в течение 3 мес после травмы, симптоматика купировалась только через 12 мес [48]. Исследование, проведенное в Швеции, показало полное восстановление 56% пациентов в течение 3 мес после легкой ЧМТ [49]. Существует мнение, что развитие хронического головокружения после легкой ЧМТ – феномен, характерный исключительно для развитых стран Западной Европы и США, однако в литературе описаны наблюдения сохранения головокружения и сниженной работоспособности у пациентов после ЧМТ в других странах мира [50, 51].

Нельзя исключить, что определяющими основными факторами в развитии длительного посттравматического синдрома являются женский пол, наличие тревоги и депрессии до травмы, развитие посттравматического стрессового расстройства и болевого синдрома после травмы, а не непосредственное травмирующее воздействие на головной мозг при ЧМТ. Таким образом, в ряде случаев легкая ЧМТ является триггером, который усугубляет уже имеющееся у пациента психическое расстройство, способствующее длительному сохранению головокружения в рамках постконтузионного синдрома [52, 53].

## Литература/References

- Лихтерман Л.Б. Черепно-мозговая травма. Справочник поликлинического врача. 2013; 5: 53–7. / Likhterman L.B. Cherepno-mozgovaia travma. Handbook for Practitioners Doctors. 2013; 5: 53–7. [in Russian]
- Coronado VG, McGuire LC, Sarmiento K et al. Trends in Traumatic Brain Injury in the U.S. and the public health response: 1995–2009. *Safety Res* 2012; 43 (4): 299–307. DOI: 10.1016/j.jsr.2012.08.011
- Terrio H, Brenner LA, Ivins BJ et al. Traumatic brain injury screening: preliminary findings in a US Army Brigade Combat Team. *J Head Trauma Rehabil* 2009; 24 (1): 14–23. DOI: 10.1097/HTR.0b013e31819581d8
- Hoffer ME, Szczupak M, Kiderman A et al. Neurosensory Symptom Complexes after Acute Mild Traumatic Brain Injury. *PLoS One* 2016; 11 (1): e0146039. DOI: 10.1371/journal.pone.0146039
- Пальчун В.Т., Кунельская Н.Л., Полякова Е.М. Состояние слухового и вестибулярного анализаторов у больных с минно-взрывной травмой. *Вестн. оториноларингологии*. 2006; 4: 24–6. / Pal'chun V.T., Kunel'skaia N.L., Poliakova E.M. Sostoianie slukhovogo i vestibularnogo analizatorov u bol'nykh s minno-vzryvnoi travmoy. *Vestn. otorinolaringologii*. 2006; 4: 24–6. [in Russian]
- Пальчун В.Т., Гусева А.Л., Чистов С.Д., Левина Ю.В. Отоневрологическое обследование пациента с головокружением. *Вестн. оториноларингологии*. 2015; 5: 60–6. / Pal'chun V.T., Guseva A.L., Chistov S.D., Levina Yu.V. Otonevrologicheskoe obsledovanie patsienta s golovokruzeniem. *Vestn. otorinolaringologii*. 2015; 5: 60–6. [in Russian]
- Hoffer ME, Balaban C, Szczupak M et al. The use of oculomotor, vestibular, and reaction time tests to assess mild traumatic brain injury (mTBI) over time. *Laryngoscope Investig Otolaryngol* 2017; 2 (4): 157–65. DOI: 10.1002/lio2.74
- Johnson VE, Stewart W, Smith DH. Axonal pathology in traumatic brain injury. *Exp Neurol* 2013; 246: 35–43. DOI: 10.1016/j.expneurol.2012.01.013
- Бойко А.Н., Батышева Т.Т., Костенко Е.В., Зайцев К.А. Черепно-мозговая травма. *Consilium Medicum*. 2007; 8: 5–10. / Boiko A.N., Batsyeva T.T., Kostenko E.V., Zaitsev K.A. Cherepno-mozgovaia travma. *Consilium Medicum*. 2007; 8: 5–10. [in Russian]
- Лихтерман Л.Б. Диффузное аксональное повреждение головного мозга. *Consilium Medicum*. Неврология и ревматология. (Прил.) 2016; 1: 44–51. / Likhterman L.B. Diffuse axonal injury. *Consilium Medicum*. Neurology and Rheumatology (Suppl.). 2016; 1: 44–51. [in Russian]
- Kleffelgaard I, Roe C, Soberg HL, Bergland A. Associations among self-reported balance problems, post-concussion symptoms and performance-based tests: a longitudinal follow-up study. *Disabil Rehabil* 2012; 34 (9): 788–94. DOI: 10.3109/09638288.2011.619624
- Smitherman TA, Kolivas ED. Trauma exposure versus posttraumatic stress disorder: relative associations with migraine. *Headache* 2013; 53 (5): 775–86. DOI: 10.1111/head.12063
- Hoffer ME, Gottshall KR, Moore R et al. Characterizing and treating dizziness after mild head trauma. *Otol Neurotol* 2004; 25 (2): 135–8.
- Ouchterlony D, Masanic C, Michalak A et al. Treating Benign Paroxysmal Positional Vertigo in the Patient With Traumatic Brain Injury: Effectiveness of the Canalith Repositioning Procedure. *J Neurosci Nurs* 2016; 48 (2): 90–9; quiz E1. DOI: 10.1097/JNN.000000000000186
- Dispenza F, De Stefano A, Mathur N et al. Benign paroxysmal positional vertigo following whiplash injury: a myth or a reality? *Am J Otolaryngol* 2011; 32 (5): 376–80. DOI: 10.1016/j.amjoto.2010.07.009
- Liu H. Presentation and outcome of post-traumatic benign paroxysmal positional vertigo. *Acta Otolaryngol* 2012; 132 (8): 803–6. DOI: 10.3109/00016489.2012.657359
- Weissman JL, Curtin HD, Hirsch BE et al. High signal from the otic labyrinth on unenhanced magnetic resonance imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 1992; 13 (4): 1183–7.
- Ulug T, Ulubil SA. Contralateral labyrinthine concussion in temporal bone fractures. *J Otolaryngol* 2006; 35 (6): 380–3.
- Manzari L, Burgess AM, Curthoys IS. Does unilateral utricular dysfunction cause horizontal spontaneous nystagmus? *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012; 269 (11): 2441–5. DOI: 10.1007/s00405-012-2127-z
- Curthoys IS. Vestibular compensation and substitution. *Curr Opin Neurol* 2000; 13 (1): 27–30.
- Osetinsky LM, Hamilton GS, Carlson ML. Sport Injuries of the Ear and Temporal Bone. *Clin Sports Med* 2017; 36 (2): 315–35. DOI: 10.1016/j.csm.2016.11.005
- Morvan JB, Gempp E, Rivière D et al. Perilymphatic fistula after underwater diving: a series of 11 cases. *Diving Hyperb Med* 2016; 46 (2): 72–5.
- Alzahrani M, Fadous R, Dufour JJ, Saliba I. Perilymphatic fistulas: can we predict the diagnosis? *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2015; 272 (8): 1885–91. DOI: 10.1007/s00405-014-3007-5
- Lou Z. Surgical indications or inclusion/exclusion criteria of explorative tympanotomy on sudden sensorineural hearing. *Am J Otolaryngol* 2018. pii: S0196-0709(17)30973-0. DOI: 10.1016/j.amjoto.2018.01.015

25. Ward BK, Carey JP, Minor LB. Superior Canal Dehiscence Syndrome: Lessons from the First 20 Years. *Front Neurol* 2017; 8: 177. DOI: 10.3389/fneur.2017.00177
26. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Гаров Е.В. и др. Диагностика и лечение синдрома Минора. *Вестн. оториноларингологии*. 2012; 5: 8–13. / Kriukov A.I., Kunel'skaia N.L., Garov E.V. i dr. Diagnostika i lechenie sindroma Minora. *Vestn. otorinolaringologii*. 2012; 5: 8–13. [in Russian]
27. Fife TD, Giza C. Posttraumatic vertigo and dizziness. *Semin Neurol* 2013; 33 (3): 238–43. DOI: 10.1055/s-0033-1354599
28. Pulec JL. Meniere's disease: results of a two and one-half-year study of etiology, natural history and results of treatment. *Laryngoscope* 1972; 82 (9): 1703–15. DOI: 10.1288/00005537-197209000-00011
29. Lopez-Escamez JA, Carey J, Chung WH et al; Classification Committee of the Barany Society; Japan Society for Equilibrium Research; European Academy of Otology and Neurotology (EAONO); Equilibrium Committee of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery (AAO-HNS); Korean Balance Society. Diagnostic criteria for Menière's disease. *J Vestib Res* 2015; 25 (1): 1–7. DOI: 10.3233/VES-150549
30. Пальчун В.Т., Гусева А.Л., Левина Ю.В. Болезнь Меньера: эпидемиология, патогенез, диагностика, лечение. *Consilium Medicum*, 2016; 18 (3): 107–16. /Palchun V.T., Guseva A.L., Levina Y.V. Ménière's disease: epidemiology, etiology, diagnostics, management. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (3): 107–116. [in Russian]
31. Anderson K, Tinawi S, Lamoureux J et al. Detecting Migraine in Patients with Mild Traumatic Brain Injury Using Three Different Headache Measures. *Detecting Migraine in Patients with Mild Traumatic Brain Injury Using Three Different Headache Measures*. *Behav Neuro*. 2015; 2015: 693925. DOI: 10.1155/2015/693925
32. Donaldson CJ, Hoffer ME, Balough BJ, Gottshall KR. Prognostic assessments of medical therapy and vestibular testing in post-traumatic migraine-associated dizziness patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 143 (6): 820–5. DOI: 10.1016/j.otohns.2010.09.024
33. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33 (9): 629–808. DOI: 10.1177/0333102413485658
34. Mihalik JP, Register-Mihalik J, Kerr ZY et al. Recovery of posttraumatic migraine characteristics in patients after mild traumatic brain injury. *Am J Sports Med* 2013; 41 (7): 1490–6. DOI: 10.1177/0363546513487982
35. Kuczynski A, Crawford S, Bodell L et al. Characteristics of post-traumatic headaches in children following mild traumatic brain injury and their response to treatment: a prospective cohort. *Dev Med Child Neurol* 2013; 55 (7): 636–41. DOI: 10.1111/dmcn.12152
36. Loder E, Burch R, Rizzoli P. The 2012 AHS/AAN guidelines for prevention of episodic migraine: a summary and comparison with other recent clinical practice guidelines. *Headache* 2012; 52 (6): 930–45. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2012.02185.x
37. Tarlaci S. Escitalopram and venlafaxine for the prophylaxis of migraine headache without mood disorders. *Clin Neuropharmacol* 2009; 32 (5): 254–8. DOI: 10.1097/WNF.0b013e3181a8c84f
38. Михайленко А.А., Одинак М.М., Литвинцев С.В. и др. Легкая черепно-мозговая травма: актуальные и дискуссионные вопросы. *Вестн. Рос. военно-медицинской академии*. 2015; 1 (49): 199–203. / Mikhailenko A.A., Odinak M.M., Litvintsev S.V. i dr. Legkaia cherepno-mozgovaia travma: aktualnye i diskussionnye voprosy. *Vestn. Ros. voenno-meditsinskoi akademii*. 2015; 1 (49): 199–203. [in Russian]
39. Evans RW. Persistent post-traumatic headache, postconcussion syndrome, and whiplash injuries: the evidence for a non-traumatic basis with an historical review. *Headache* 2010; 50 (4): 716–24. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2010.01645.x
40. Котова О.В. Посттравматический синдром: основные клинические проявления, методы предупреждения и коррекции. *ПМЖ (Неврология. Психиатрия)*. 2011; 30: 1858–62. / Kotova O.V. Posttravmaticheskii sindrom: osnovnye klinicheskie proiavleniia, metody preduprezhdeniia i korreksii. *RMZh (Nevrologiia. Psikhiatriia)*. 2011; 30: 1858–62. [in Russian]
41. Munoz DP, Everling S. Look away: the anti-saccade task and the voluntary control of eye movement. *Nat Rev Neurosci* 2004; 5 (3): 218–28.
42. Кунельская Н.Л., Байбакова Е.В., Чугунова М.А., Гусева А.Л. Использование методов вестибулярной реабилитации в комплексной терапии вестибулярных нарушений различного генеза. *Лечебное дело*. 2015; 2: 52–5. / Kunel'skaia N.L., Baibakova E.V., Chugunova M.A., Guseva A.L. Ispol'zovanie metodov vestibuliarnoi reabilitatsii v kompleksnoi terapii vestibuliarnykh narushenii razlichnogo geneza. *Lechebnoe delo*. 2015; 2: 52–5. [in Russian]
43. Alsalaheen BA, Mucha A, Morris LO et al. Vestibular rehabilitation for dizziness and balance disorders after concussion. *J Neurol Phys Ther* 2010; 34 (2): 87–93. DOI: 10.1097/NPT.0b013e3181d8e568
44. Gottshall KR, Hoffer ME. Tracking recovery of vestibular function in individuals with blast-induced head trauma using vestibular-visual-cognitive interaction tests. *J Neurol Phys Ther* 2010; 34 (2): 94–7. DOI: 10.1097/NPT.0b013e3181dead12
45. Moser RS, Glatts C, Schatz P. Efficacy of immediate and delayed cognitive and physical rest for treatment of sports-related concussion. *J Pediatr* 2012; 161 (5): 922–6. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.04.012
46. Schneider B, Klein P, Weiser M. Treatment of vertigo with a homeopathic complex remedy compared with usual treatments: a metaanalysis of clinical trials. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 2005; 55 (1): 23–9.
47. Marzo SJ, Leonetti JP, Raffin MJ, Letarte P. Diagnosis and management of post-traumatic vertigo. *Laryngoscope* 2004; 114 (10): 1720–3.
48. Sigurdardottir S, Andelic N, Roe C et al. Post-concussion symptoms after traumatic brain injury at 3 and 12 months post-injury: a prospective study. *Brain Inj* 2009; 23 (6): 489–97. DOI: 10.1080/02699050902926309
49. Lannsjö M, af Geijerstam JL, Johansson U et al. Prevalence and structure of symptoms at 3 months after mild traumatic brain injury in a national cohort. *Brain Inj* 2009; 23 (3): 213–9. DOI: 10.1080/02699050902748356
50. Fourtassi M, Hajjoui A, Ouahabi AE et al. Long term outcome following mild traumatic brain injury in Moroccan patients. *46.Clin Neurol Neurosurg* 2011; 113 (9): 716–20. DOI: 10.1016/j.clineuro.2011.07.010
51. Слизкова Ю.Б., Брюзгин В.А. Особенности диагностики посткоммоционного синдрома у сотрудников МЧС России, перенесших легкую черепно-мозговую травму. *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*. 2015; 4: 42–7. / Slizkova Iu.B., Briuzgin V.A. Osobennosti diagnostiki postkommotsionnogo sindroma u sotrudnikov MChS Rossii, perenessikh legkuiu cherepno-mozgovuiu travmu. *Mediko-biologicheskie i sotsial'no-psikhologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychainykh situatsiiakh*. 2015; 4: 42–7. [in Russian]
52. Wood RL, McCabe M, Dawkins J. The role of anxiety sensitivity in symptom perception after minor head injury: an exploratory study. *Brain Inj* 2011; 25 (13–14): 1296–9. DOI: 10.3109/02699052.2011.624569
53. Auxéméry Y. Post-traumatic psychiatric disorders: PTSD is not the only diagnosis. *Presse Med* 2018. pii: S0755-4982(18)30018-6. DOI: 10.1016/j.lpm.2017.12.006

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Крюков Андрей Иванович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. оториноларингологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова», дир. ГБУЗ «НИКИО им. Л.И.Свержевского», засл. деятель науки РФ. E-mail: nikio@zdrav.mos.ru

**Кунельская Наталья Леонидовна** – д-р мед. наук, проф., ГБУЗ «НИКИО им. Л.И.Свержевского», каф. оториноларингологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: nkun@mail.ru

**Гусева Александра Леонидовна** – доц., канд. мед. наук, каф. оториноларингологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: alexandra.guseva@gmail.com

# Клиническое исследование эффективности рефлексотерапии в лечении постинсультных когнитивных нарушений в остром периоде церебрального инсульта

Е.Е.Молчанова<sup>✉1</sup>, Ю.С.Грищенко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России. 675000, Россия, Благовещенск, ул. Горького, д. 95;

<sup>2</sup>ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница». 675000, Благовещенск, ул. Воронкова, д. 26/6

<sup>✉</sup>helendok@mail.ru

Причинами инвалидизации после перенесенного инсульта являются не только двигательные, чувствительные, речевые, но и когнитивные нарушения, достигающие выраженности деменции. Целью настоящего исследования явилось изучение клинической эффективности включения рефлексотерапии (РТ) в схемы реабилитации пациентов в остром периоде ишемического инсульта с целью коррекции постинсультных когнитивных нарушений и повышения уровня мотивации пациентов.

**Материал и методы.** Проведены обследование и курс ранней реабилитации 50 больных в остром периоде ишемического инсульта. Когнитивные нарушения у пациентов подтверждались результатами, полученными при проведении тестирования по шкалам MMSE (Mini-Mental State Examination) и MoCA-тест (Montreal Cognitive Assessment). Мотивация пациентов исследовалась при помощи опросника МУН (мотивация успеха и боязни неудач). Клиническое исследование дополнялось оценкой по шкале оценки тяжести инсульта NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale). В основной группе (n=30) базисный унифицированный комплекс реабилитационных мероприятий был оптимизирован включением различных методов РТ. Пациенты контрольной группы (n=20) получали традиционное лечение без включения РТ.

**Результаты.** В основной группе на 15-й день от начала РТ показатели когнитивного функционирования по обоим шкалам обнаружили достоверную положительную динамику (на 3,1 балла по MMSE и 3,2 балла по MoCA-тесту,  $p < 0,001$ ) и достоверное повышение уровня мотивации (в среднем на 2,1 балла,  $p < 0,001$ ). У 2-й группы исследуемых когнитивные улучшения были менее заметными ( $p > 0,05$ ), достоверного изменения уровня мотивации не произошло ( $p > 0,05$ ). Показатели по шкале NIHSS в основной группе достоверно улучшились по сравнению с исходными (в среднем на 3,88 балла,  $p < 0,001$ ), тогда как во 2-й регресс неврологического дефицита был менее заметен (в среднем на 1,85 балла,  $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Таким образом, включение методов РТ в раннюю реабилитацию постинсультных больных сопровождается достоверной положительной динамикой когнитивных функций, а также оказывает благоприятное влияние на повышение уровня мотивации больных, что особенно важно для проведения реабилитационных мероприятий, так как способствует более быстрому регрессу очаговой неврологической симптоматики.

**Ключевые слова:** постинсультные когнитивные нарушения, мотивация, острый период ишемического инсульта, рефлексотерапия.

**Для цитирования:** Молчанова Е.Е., Грищенко Ю.С. Клиническое исследование эффективности рефлексотерапии в лечении постинсультных когнитивных нарушений в остром периоде церебрального инсульта. Consilium Medicum. 2018; 20 (2): 156–159. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.2.156-159

## Original article

### Clinical study of the effectiveness of reflexotherapy in the treatment of post-stroke cognitive disturbances in the acute period of the cerebral stroke

E.E.Molchanova<sup>✉1</sup>, Yu.S.Grishhenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Amur State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation. 675000, Russian Federation, Blagoveshchensk, ul. Gor'kogo, d. 95;

<sup>2</sup>Amur Regional Clinical Hospital. 675000, Russian Federation, Blagoveshchensk, ul. Voronkova, d. 26/6

<sup>✉</sup>helendok@mail.ru

#### Abstract

The causes of disability after a stroke are not only motor, sensory, speech disorders, but also cognitive impairments that reach the severity of dementia. The purpose of this study was to evaluate the clinical efficacy of reflexotherapy inclusion in the scheme of rehabilitation of patients with acute ischemic stroke for the correction of post-stroke cognitive impairment and to increase the level of motivation of patients.

**Materials and methods.** A survey and a course of early rehabilitation of fifty patients in the acute period of ischemic stroke were carried out. Cognitive impairment in patients was confirmed by the results obtained during testing on the MMSE scales and the MoCA test. The motivation of the patients was investigated using the Questionnaire Test "Motivation for Success and Motivation for Fear of Failure". The clinical study was supplemented by an assessment on the scale of assessing the severity of stroke NIHSS. In the main group (30 patients) the basic unified complex of rehabilitation measures was optimized by the inclusion of various methods of reflexotherapy. Patients in the control group (20 patients) received traditional treatment without reflexotherapy.

**Results.** In the main group, on the fifteenth day from the beginning of reflexotherapy, cognitive functioning indices on both scales revealed significant positive dynamics (by 3.1 points by MMSE and 3.2 points by the MoCA test,  $p < 0.001$ ) and a significant increase in the level of motivation (on average 2.1 points,  $p < 0.001$ ). In the second group, cognitive improvements were less noticeable ( $p > 0.05$ ), there was no significant change in the level of motivation ( $p > 0.05$ ). The NIHSS scores in the main group significantly improved compared to baseline (mean 3.88 points,  $p < 0.001$ ), whereas in the second group the regression of the neurological deficit was less marked (on average by 1.85 points,  $p < 0.05$ ).

**Conclusion.** Thus, the inclusion of reflexotherapy in the early rehabilitation of post-stroke patients is accompanied by reliable positive dynamics of cognitive functions, and also has a beneficial effect on increasing the level of motivation of patients, which is especially important for rehabilitation activities, promoting more rapid regression of focal neurological symptoms.

**Key words:** post-stroke cognitive impairment, motivation, acute period of ischemic stroke, reflexotherapy.

**For citation:** Molchanova E.E., Grishhenko Yu.S. Clinical study of the effectiveness of reflexotherapy in the treatment of post-stroke cognitive disturbances in the acute period of the cerebral stroke. Consilium Medicum. 2018; 20 (2): 156–159. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.2.156-159

По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно регистрируется около 15–20 млн новых случаев инсульта, и лишь около 20% выживших больных, по

данным Национального регистра инсульта, могут вернуться к прежней работе [1]. Причинами инвалидизации после перенесенного инсульта являются не только двигатель-

ные, чувствительные расстройства и коммуникативные трудности из-за нарушений речи, но и когнитивные нарушения, достигающие выраженности деменции [2]. Риск развития деменции после инсульта составляет от 4 до 40%, а когнитивных нарушений, не достигающих выраженности деменции, – от 37 до 71% [3–6].

Под постинсультными когнитивными нарушениями (ПИКН) понимают любые когнитивные расстройства, которые выявляются в первые 3 мес после инсульта (ранние ПИКН) или в более поздние сроки, но обычно не позднее года после инсульта (поздние ПИКН), т.е. имеют временную связь с инсультом [7].

Отрицательное влияние ПИКН на процесс восстановления утраченных функций объясняется тем, что первые, являясь надежным индикатором уменьшения способности головного мозга к репарации после острого повреждения, приводят к трудностям коммуникации с пациентом, существенно снижая эффективность реабилитации, а также оказывают негативное влияние на эффективность вторичной профилактики и ассоциированы с более высоким риском повторного инсульта [2, 8]. Поэтому целесообразным является ранний скрининг ПИКН у пациентов, перенесших инсульт, с помощью простых нейропсихологических методик, которые на сегодняшний день являются единственным объективным методом диагностики когнитивных нарушений после инсульта [9], а также проведение терапии, направленной на коррекцию выявленных когнитивных нарушений. Оценку когнитивных способностей целесообразно проводить в первые дни и месяцы после инсульта, когда репаративные процессы и восстановление утраченных неврологических функций протекают наиболее интенсивно и можно ожидать положительный эффект медикаментозной и другой терапии, направленной на улучшение когнитивных функций [3]. Обязательным условием для проведения нейропсихологического тестирования является ясное сознание пациента.

Среди нейропсихологических методик наиболее популярны краткая шкала оценки психического статуса MMSE (Mini-Mental State Examination), Мини-Ког и Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment – MoCA), о чем свидетельствует большинство работ, посвященных данной проблеме. Мини-Ког и MMSE существенно уступают MoCA-тесту по чувствительности, особенно у пациентов с легкими или умеренными (недементными) ПИКН, а также при ПИКН лобного характера [10–12]. В то же время необходимо учитывать вероятность гипердиагностики ПИКН при использовании MoCA-теста у пациентов с низким уровнем образования или находящихся в состоянии сильного эмоционального стресса [9, 13].

У пациентов с ПИКН чаще отмечаются депрессия и эмоциональная лабильность, выраженное снижение мотивации к любой деятельности в сочетании с апатией, а также относительная фармакорезистентность, оказывающие не менее негативное влияние на реабилитационный процесс [14]. Следовательно, адекватная коррекция ПИКН является одним из важных мероприятий в системе ранней реабилитации, а нарастающая алергизация населения и опасность развития побочных эффектов лекарственных препаратов делает все более популярным и клинически оправданным применение немедикаментозных методов терапии.

С целью снижения фармакологической нагрузки и увеличения эффективности лечения возможно применение рефлексотерапевтических методов. Рефлексотерапия (РТ) способствует улучшению кровообращения головного мозга (за счет уменьшения тонуса артерий и улучшения венозного оттока) и нормализации артериального давления. Воздействие на точки широкого спектра действия оказывает иммуномодулирующий, анксиолитический, антиде-

прессивный эффект, а воздействие на специфические точки помогает коррекции очаговой неврологической симптоматики и симптомов сопутствующих заболеваний [15]. Различные акупунктурные схемы и методы РТ когнитивных нарушений предложены в основном при хронической ишемии головного мозга. В традиционной схеме корпоральной РТ берутся точки в зависимости от имеющихся симптомов: обладающие гипотензивным действием, для улучшения мозгового кровотока, нормализации сна, уменьшения головокружения, нормализации вегетативной функции [15–17].

Целью настоящего исследования явилось изучение клинической эффективности включения РТ в схемы реабилитации в остром периоде ишемического инсульта с целью коррекции ПИКН и повышения уровня мотивации пациентов.

## Материал и методы

На базе неврологического отделения первичного сосудистого центра Благовещенска (ГАУЗ АО БГКБ) проведено обследование и курс ранней реабилитации 50 больных в остром периоде ишемического инсульта. В числе осмотренных мужчин и женщин оказалось поровну, возраст пациентов варьировал от 40 до 74 лет. Диагноз инсульта у всех пациентов был установлен на основании анамнеза, данных неврологического осмотра, дуплексного сканирования магистральных артерий головы и подтвержден при исследовании с помощью компьютерной томографии. Клиническая оценка неврологического статуса дополнялась балльной оценкой неврологического дефицита по шкале оценки тяжести инсульта NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale).

Когнитивные нарушения у пациентов выявлялись путем сбора анамнеза, клинического осмотра в соответствии с критериями Международной классификации болезней 10-го пересмотра, консультации психиатра, психолога и подтверждались результатами, полученными при проведении тестирования по шкалам MMSE [18] и MoCA-тест [19]. Согласно шкале MMSE (где итоговый балл выводится путем суммирования результатов по каждому из пунктов) максимально можно набрать 30 баллов, что соответствует оптимальному состоянию когнитивных функций; 24–27 баллов соответствуют преддементным (легким) когнитивным нарушениям, 20–23 – деменции легкой степени выраженности, 11–19 – деменции умеренной степени выраженности, и при наборе от 0 до 10 баллов диагностируется тяжелая деменция. Согласно MoCA-тесту максимально возможное количество баллов – 30, 26 и более считается нормальным. При этом шкалой не предусмотрена градация на легкие, умеренные и тяжелые когнитивные нарушения. Мотивация пациентов исследовалась при помощи опросника МУН, согласно которому при значениях от 1 до 7 баллов диагностируется мотивация боязни неудачи, от 14 до 20 – мотивация успеха, от 8 до 13 – мотивационный полюс ярко не выражен.

Из общей совокупности больных случайной выборкой были сформированы две группы, сопоставимые по полу, возрасту и тяжести неврологической симптоматики (табл. 1). Основную группу составили 30 (60%) пациентов, контрольную – 20 (40%) человек. В основной группе базисный унифицированный комплекс реабилитационных мероприятий был оптимизирован включением различных методов РТ. Курс РТ, включавший применение комбинированных техник: корпоральной акупунктуры в сочетании с краниопунктурой и аурикулотерапией (n=15) и корпоральной акупунктуры в сочетании с динамической электронейростимуляцией зон скальпа и аурикулярных точек (n=15), начинался преимущественно с 3–5-го дня от момента госпитализации в стационар. Кроме акупунктурных точек и зон скальпа, применяемых в

Признак	Основная группа	Контрольная группа	
Число	30	20	$p > 0,05$
Возраст, лет	61,0±1,43	60,95±2,2	$p > 0,05$
Пол муж./жен., %	50/50	50/50	$p > 0,05$
Шкала NIHSS, балл	5,82±0,45	6,2±0,71	$p > 0,05$
Шкала MMSE, балл	23,6±0,43	23,4±0,6	$p > 0,05$
Шкала MoCA-тест, балл	22,1±0,9	22,9±0,24	$p > 0,05$
Опросник МУН, балл	12,8±0,27	12,5±0,39	$p > 0,05$

Показатель, баллы	Основная группа		$p_1$	Контрольная группа		$p_2$	$p_3$
	до лечения	после лечения		до лечения	после лечения		
NIHSS	5,82 ± 0,45	1,94 ± 0,23	$p < 0,001$	6,2 ± 0,71	4,35 ± 0,59	$p < 0,05$	$p < 0,001$
MMSE	23,6 ± 0,43	26,5 ± 0,67	$p < 0,001$	23,4 ± 0,6	23,9 ± 0,56	$p > 0,05$	$p < 0,001$
MoCA-тест	22,1 ± 0,9	25,3 ± 0,1	$p < 0,001$	22,9 ± 0,24	23,6 ± 0,45	$p > 0,05$	$p < 0,001$
Опросник МУН	12,7 ± 0,27	14,8 ± 0,36	$p < 0,001$	12,5 ± 0,39	13,5 ± 0,35	$p > 0,05$	$p < 0,01$

Примечание:  $p_1$  – достоверность различий между исходными данными и через 15 дней внутри основной группы;  $p_2$  – достоверность различий между исходными данными и через 15 дней внутри контрольной группы;  $p_3$  – достоверность различий данных между основной и контрольной группами через 15 дней от начала лечения.

зависимости от имеющейся очаговой неврологической симптоматики, использовалось сочетание точек общесистемного действия: GI (II) 11 цюй-чи; GI (II) 4 хэ-гу; E (III) 36 цзу-сань-ли; TR (X) 7 вай-гуань; VB (XI) 34 ян-лин-цюань; T 20 бай-хуэй, сы-шэнь-цун, – эффект которых реализуется через неспецифические структуры лимбико-ретикулярного комплекса, точек со спазмолитическим и психотропным эффектами: F (XII) 2 син-цзянь; F (XIII) 3 тай-чун; VB (XI) 20 фэн-чи, MC (IX) 6 нэй-гуань; C (V) 7 шэнь-мэнь – и аурикулярных точек (55, 29, 95, 100, 51, 13), по 2–3 на процедуру. Время экспозиции от 20 до 30 мин. Сеансы проводились ежедневно, курс состоял из 10 сеансов. Пациенты контрольной группы получали традиционное медикаментозное лечение в сочетании с лечебной физкультурой и физиолечением, но без включения РТ.

Критерии включения: ясность сознания, отсутствие выраженной афазии, психозов, соматических заболеваний в стадии декомпенсации и клинических проявлений депрессии.

Статистический анализ проводился с помощью пакета программ Microsoft Office 2013 (Excel) и Statistica 6.0. Для данных с нормальным распределением вычисляли выборочное среднее ( $M$ ), среднеквадратичное отклонение и стандартную ошибку выборочного среднего ( $m$ ). При сравнении выборочных средних для двух групп данных с нормальным распределением использован критерий Стьюдента. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты и их обсуждение

При оценке когнитивных нарушений на момент первичного осмотра и опроса у 7 (14%) пациентов: 4 – в основной группе и 3 – в группе сравнения – нарушений когнитивных функций не было выявлено (28–30 баллов по шкале MMSE), у 26 (52%) выявлены легкие когнитивные расстройства (24–27 баллов); 16 (32%) – деменция легкой степени выраженности (20–23 балла); у 1 (2%) больного – деменция умеренной степени выраженности (11–19 баллов). Средние значения показателей как по шкале MMSE, так и по шкале MoCA-тест в основной и контрольной группах достоверно не различались (см. табл. 1).

На фоне проводимого комплексного лечения с использованием РТ в основной группе на 15-й день показатели

когнитивного функционирования по обеим шкалам обнаружили достоверную положительную динамику (на 3,1 балла по MMSE и 3,2 балла по MoCA-тесту,  $p < 0,001$ ). Исследуемые лучше концентрировали внимание, медленнее истощались во время умственной деятельности, улучшилась краткосрочная память, восприятие устной и письменной речи, исполнительные функции, стали охотнее вступать в контакт. У 2-й группы исследуемых когнитивные улучшения были менее заметными, средний балл по шкале MMSE и шкале MoCA-тест улучшился незначительно (на 0,5 и 0,7 балла соответственно) и статистически незначимо ( $p > 0,05$ ); табл. 2.

При исследовании мотивации, согласно данным опросника МУН, было обнаружено, что и в основной и контрольной группе мотивационный полюс ярко не был выражен и достоверно не различался (см. табл. 1). Однако на фоне лечения у больных основной группы уровень мотивации достоверно повысился (в среднем на 2,1 балла,  $p < 0,001$ ), и пациенты были уже более ориентированы на успех. В контрольной группе достоверного изменения уровня мотивации не произошло (увеличение в среднем на 1 балл,  $p > 0,05$ ); см. табл. 2.

На момент начала исследования тяжесть инсульта, оцененная по шкале NIHSS, достоверно не различалась в основной и контрольной группах (см. табл. 1). Однако к 15-му дню терапии на фоне комплексной реабилитации в группе больных, получавших РТ, показатели по шкале NIHSS достоверно улучшились по сравнению с исходными (в среднем на 3,88 балла,  $p < 0,001$ ), тогда как во 2-й регресс неврологического дефицита был менее заметен (в среднем на 1,85 балла,  $p < 0,05$ ); см. табл. 2.

Достоверных различий показателей по всем шкалам в зависимости от применяемой методики РТ получено не было.

## Заключение

Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало у пациентов в остром периоде церебрального инсульта достаточно высокую частоту ПИКН (86%) с преобладанием легких когнитивных расстройств (52%), требующих адекватной коррекции.

Включение методов РТ в раннюю реабилитацию постинсультных больных сопровождается достоверной положи-

тельной динамикой когнитивных функций по шкалам MMSE и MoCA-тест, а также оказывает благоприятное влияние на повышение уровня мотивации больных, что особенно важно для проведения реабилитационных мероприятий, так как способствует более быстрому регрессу очаговой неврологической симптоматики.

#### Литература/References

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Крылов В.В. Снижение смертности и инвалидности от сосудистых заболеваний мозга в Российской Федерации. Сб. материалов 80-й сессии общего собрания РАМН. М., 2007. / Gusev E.I., Skvortsova V.I., Krylov V.V. Snizhenie smertnosti i invalidnosti ot sosudistykh zaboolevaniy mozga v Rossiiskoi Federatsii. Sb. materialov 80-i sessii obshchego sobraniia RAMN. M., 2007. [in Russian]
2. Парфенов В.А., Хасанова Д.Р. Ишемический инсульт. М.: МИА, 2012. / Parfenov V.A., Khasanova D.R. Ishemicheskii insult. M.: MIA, 2012. [in Russian]
3. Вахнина Н.В. Профилактика и лечение постинсультных когнитивных нарушений. Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. 2014; 4: 32–9. / Vakhnina N.V. Profilaktika i lechenie postinsul'tnykh kognitivnykh narushenii. Effektivnaia farmakoterapiia. Nevrologiia i psikhiiatriia. 2014; 4: 32–9. [in Russian]
4. Файзулина Е.В. Когнитивные нарушения и их лечение у больных ишемическим инсультом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иркутск, 2009. / Faizulina E.V. Kognitivnye narusheniia i ikh lechenie u bol'nykh ishemicheskim insultom. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Irkutsk, 2009. [in Russian]
5. Яхно Н.Н., Парфенов В.А., Климов Л.В. Когнитивные расстройства при ишемическом инсульте в каротидной системе. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2003; 9. Прил. 171. / Iakhno N.N., Parfenov V.A., Klimov L.V. Kognitivnye rasstroistva pri ishemicheskom insulte v karotidnoi sisteme. Zhurn. nevrologii i psikhiiatrii im. S.S.Korsakova. 2003; 9. Pril. 171. [in Russian]
6. Ihle-Hansen H, Thommessen B, Wyller TB et al. Incidence and subtypes of MCI and dementia 1 year after first-ever stroke in patients without pre-existing cognitive impairment. Dement Geriatr Cogn Dis 2011; 32: 401–7.
7. Левин О.С. Современные подходы к диагностике и лечению постинсультных когнитивных нарушений. Совр. терапия в психиатрии и неврологии. 2014; 1: 40–6. / Levin O.S. Sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniiu postinsul'tnykh kognitivnykh narushenii. Sovr. terapiia v psikhiiatrii i nevrologii. 2014; 1: 40–6. [in Russian]
8. Дамулин И.В. Основные механизмы нейропластичности и их клиническое значение. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2009. 109; 4: 4–8. / Damulin I.V. Osnovnye mekhanizmy neiroplastichnosti i ikh klinicheskoe znachenie. Zhurn. nevrologii i psikhiiatrii im. S.S.Korsakova. 2009. 109; 4: 4–8. [in Russian]
9. Захаров В.В., Вахнина Н.В., Громова Д.О., Тараповская А.А. Диагностика и лечение когнитивных нарушений после инсульта. Мед. совет. 2015; 10: 14–21. / Zakharov V.V., Vakhnina N.V., Gromova D.O., Tarapovskaia A.A. Diagnostika i lechenie kognitivnykh narushenii posle insulta. Med. sovet. 2015; 10: 14–21. [in Russian]
10. Кутлубаев М.А., Салтгареева А.Р., Ахмадеева Л.Р. Когнитивные нарушения в остром периоде церебрального инсульта: сравнительный анализ краткой шкалы оценки психического статуса, Монреальской шкалы когнитивной оценки и теста рисования часов. Рос. мед. вести. 2014; 19 (2): 63–7. / Kullubaev M.A., Saitgareeva A.R., Akhmadeeva L.R. Kognitivnye narusheniia v ostrom periode tserebral'nogo insulta: sravnitel'nyi analiz kratkoi shkaly otsenki psikhicheskogo statusa, Monreal'skoi shkaly kognitivnoi otsenki i testa risovaniia chasov. Ros. med. vesti. 2014; 19 (2): 63–7. [in Russian]
11. Agrell B, Dehlin O. Mini mental state examination in geriatric stroke patients. Validity, differences between subgroups of patients and relationships to somatic and mental variables. Aging 2000; 12 (6): 439–44.
12. Koning I, van Kooten F, Koudstaal PJ. Value of screening instruments in the diagnosis of post-stroke dementia. Haemotasis 1998; 28: 158–66.
13. Захаров В.В. Нейропсихологические тесты. Необходимость и возможность применения. Consilium Medicum. 2011; 13 (2): 82–90. / Zakharov V.V. Neiropsikhologicheskie testy. Neobkhodimost' i vozmozhnost' primeneniia. Consilium Medicum. 2011; 13 (2): 82–90. [in Russian]
14. Преображенская И.С. Когнитивные нарушения у пациентов с острой и хронической церебральной ишемией: этиология, патогенез, принципы терапии. Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. 2014; 4: 17–22. / Preobrazhenskaia I.S. Kognitivnye narusheniia u patsientov s ostroi i khronicheskoi tserebral'noi ishemiei: etiologia, patogenez, printsipy terapii. Effektivnaia farmakoterapiia. Nevrologiia i psikhiiatriia. 2014; 4: 17–22. [in Russian]
15. Михайлова А.А., Поспелова А.А., Фирсова Н.П. Рефлексотерапия в комплексном лечении больных с дисциркуляторной энцефалопатией I–II стадии. Вестн. новых мед. технологий. 2012; XIX (1): 157–62. / Mikhailova A.A., Pospelova A.A., Firsova N.P. Refleksoterapiia v kompleksnom lechenii bol'nykh s distsirkulatornoi entsefalopatiei I–II stadii. Vestn. novykh med. tekhnologii. 2012; XIX (1): 157–62. [in Russian]
16. Гань Цзюньда. Рефлексотерапия в восстановительном лечении больных пожилого возраста с дисциркуляторной энцефалопатией. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2014. / Gan' Tsiun'da. Refleksoterapiia v vosstanovitel'nom lechenii bol'nykh pozhilogo vozrasta s distsirkulatornoi entsefalopatiei. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 2014. [in Russian]
17. Шемякин Ю.Г., Шемякина О.А., Карпов С.М., Колесникова Д.Ю. Влияние акупунктуры на когнитивные функции, эмоциональное состояние и качество жизни больных с дисциркуляторной энцефалопатией I стадии. Фундаментальные исследования. 2013; 9: 939–44. / Shemiakin Yu.G., Shemiakina O.A., Karpov S.M., Kolesnikova D.Iu. Vliianie akupunktury na kognitivnye funktsii, emotsional'noe sostoiianie i kachestvo zhizni bol'nykh s distsirkulatornoi entsefalopatiei I stadii. Fundamental'nye issledovaniia. 2013; 9: 939–44. [in Russian]
18. Folstein MF, Folstein SE, Hugh PR. Mini-Mental State. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatric Res 1975; 12: 189–98.
19. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V et al. The Montreal cognitive assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. J Am Geriatr Soc 2005; 53: 695–9.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Молчанова Елена Евгеньевна** – доц. каф. факультетской и поликлинической терапии ФГБОУ ВО Амурская ГМА. E-mail: helendok@mail.ru

**Грищенко Юлия Сергеевна** – врач-психотерапевт женской консультации Амурского областного перинатального центра ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница». E-mail: 89098122510@mail.ru













