

CONSILIUM MEDICUM

Том 21, №9, 2019

VOL. 21, No. 9, 2019

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



НЕВРОЛОГИЯ РЕВМАТОЛОГИЯ NEUROLOGY RHEUMATOLOGY

Ишемический инсульт:

- гендерные особенности течения и прогноза
- полиморфизм генов системы гемостаза
- возможности реабилитации пожилых пациентов

Цереброваскулярные заболевания
и стенотическое поражение брахиоцефальных
артерий

Первичные головные боли у детей

Лекарственно-индуцированное головокружение

На приеме – пожилой коморбидный пациент

Психоневрологические аспекты синдрома
обструктивного апноэ сна

Острая боль в практике ревматолога и невролога

Вегетативная дисрефлексия у пациентов
с травматической шейной миелопатией

Клинические портреты «типичных» пациентов
в практике невролога

Материалы конференций

Клинический случай:

- энцефалопатия Вернике неалкогольного генеза
- атипичный рассеянный склероз
- повреждение лицевого и тройничного нервов
в результате колото-резаного ранения
- тромбоэкстракция при разных патогенетических
вариантах ишемического инсульта

Рецензируемое научно-практическое периодическое печатное издание для профессионалов в области здравоохранения.

Год основания журнала – 1999.

В журнале публикуются национальные и зарубежные рекомендации, оригинальные работы, обзоры, а также лекции, материалы конференций, конгрессов, форумов, клинические случаи по наиболее актуальным научно-практическим проблемам современной медицины.

Главный редактор журнала:

Фомин Виктор Викторович,

чл.-кор. РАН, д. м. н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Главный редактор номера:

Стаховская Людмила Витальевна,

д. м. н., профессор, Научно-исследовательский институт цереброваскулярной патологии и инсульта Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ, CONSILIUM MEDICUM 2019, ТОМ 21, №9

Гусев Евгений Иванович,

академик РАН, д. м. н., профессор, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Крылов Владимир Викторович,

академик РАН, д. м. н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

Яхно Николай Николаевич,

академик РАН, д. м. н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Насонов Евгений Львович,

академик РАН, д. м. н., профессор, Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

Федин Анатолий Иванович,

д. м. н., профессор, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-63969 от 18 декабря 2015 г.

Периодичность: 12 раз в год.

Учредитель: ЗАО «Медицинские издания»

Издатель: ЗАО «Консилиум Медикум»

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

Типография: 107023, Москва, ул. Электrozаводская, 21

Общий тираж: 55 тыс. экз.

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Каталог «Пресса России» 11776.

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

orscience.ru

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

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

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Все права защищены. 2019 г.

Объединённая редакция

Адрес: 127055,

Россия, Москва,

ул. Новослободская, 31к4

Телефон: +7 (495) 098-03-59

Сайт: orscience.ru

E-mail: or@hmpm.ru

Медицинский директор:

Б.А. Филимонов

Исполнительный директор:

Э.А. Батова

Научные редакторы:

Д.В. Волкова, М.Б. Капелович,

Д.А. Катаев, Е.В. Наумова

Литературные редакторы-корректоры:

М.Э. Витвицкая, Е.О. Аратова, О.В. Мелентьева

Дизайн и верстка:

С.Л. Сиротин

ММА «МедиаМедика»

Адрес: 115054, Россия,

Москва, Жуков проезд, 19

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон: +7 (495) 926-29-83

Сайт: con-med.ru

E-mail: media@con-med.ru

Советник по управлению и развитию:

Т.Л. Скоробогат

Менеджер по работе с ключевыми клиентами:

Н.А. Зуева

Директор по рекламе:

Н.М. Сурова

Менеджеры по рекламе:

Т.А. Романовская, А.С. Спирина, С.Ю. Шульгина

Подписка:

subscribe@con-med.ru

+7 (495) 926-29-83 (доб. 125)



объединённая
редакция



CONSILIUM MEDICUM

ISSN 2075-1753 (Print)
ISSN 2542-2170 (Online)

con-med.ru

Vol. 21, No. 9, 2019

Peer-reviewed scientific and practical periodical publication for health care professionals.

The Journal was founded in 1999.

The Journal publishes national and foreign recommendations, original works, reviews, as well as lectures, materials of conferences, congresses, forums, clinical cases on the most pressing scientific and practical problems of modern medicine.

Editor-in-Chief:

Victor V. Fomin,

M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Editor-in-Chief of the issue:

Ludmila V. Stakhovskaya,

M.D., Ph.D., Professor, Research Institute of Cerebrovascular Pathology and Stroke of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

EDITORIAL BOARD, CONSILIUM MEDICUM 2019, VOLUME 21, No. 9

Evgenii I. Gusev,

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Vladimir V. Krylov,

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Nikolai N. Iakhno,

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Evgenii L. Nasonov,

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Anatolii I. Fedin,

M.D., Ph.D., Professor, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

The Journal is registered in Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media.

Registration number: ПИ №ФЧ77-63969.

Publication frequency: 12 times per year.

Founder: Meditsinskie izdaniya

Publisher: Konsilium Medicum

Publisher address: 3, 40 Novii Zikovskii tr., Moscow, Russia

Printing House: 21 Elektrozavodskaya st., Moscow, Russia

Circulation: 55 000 copies.

The Journal content is free. Subscribe form is on the website.

Catalogue "Pressa Rossii" 11776.

Authors should acquaint themselves with the author guidelines and the publishing agreement before submitting an article.

orscience.ru

The articles present authors' point of view that may not coincide with the Editorial official standpoint.

The Editorial Office assumes no responsibility for promotional material content.

According to Roskomnadzor recommendations publication and distribution of this practical edition are allowed without content rating system sign.

Reproduction of published materials in whole or in part is prohibited without the prior written consent of the copyright owner.

All rights reserved. 2019.

Ob'yedinennaya redaktsiya

Address:

31c4 Novoslobodskaya st., Moscow, Russia

Phone: +7 (495) 098-03-59

Website: orscience.ru

E-mail: or@hpmp.ru

Medical Director:

Boris A. Filimonov

Chief Executive:

Evelina A. Batova

Science editors:

Darya V. Volkova, Margarita B. Kapelovich,

Denis A. Kataev, Elena V. Naumova

Literary editor-proofreaders:

Marina E. Vitvitskaya, Evgenia O. Aratova,

Olga V. Melenteva

Design and layout:

Sergey L. Sirotin

MMA "MediaMedica"

Address:

19 Zhukov tr., Moscow, Russia

Postal address: P.O.B. 37, Moscow, 127055

Phone: +7 (495) 926-29-83

On-line version: con-med.ru

E-mail: media@con-med.ru

Management and development Adviser:

Tatiana L. Scorobogat

Key account Manager:

Nelly A. Zueva

Advertising services Director:

Natalia M. Surova

Advertising services managers:

Tatyana A. Romanovskaya,

Anna S. Spirina, Svetlana J. Shulgina

Subscription:

subscribe@con-med.ru

+7 (495) 926-29-83 (add. 125)

 объединённая
редакция


MEDIAMEDICA

АКУШЕРСТВО и ГИНЕКОЛОГИЯ

Аполихина И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Кузнецова И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Макацария А.Д., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Подзолкова Н.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Прилепская В.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
 Серов В.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

АЛЛЕРГОЛОГИЯ и ИММУНОЛОГИЯ

Ильина Н.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Феденко Е.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Хайтов Р.М., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Бабанов С.А., профессор, д.м.н. (Самара)
 Верткин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
 Дворецкий Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Драпкина О.М., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Кириченко А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Козловская Н.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
 Леонова М.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Морозова Т.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
 Сыркин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
 Сычёв Д.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Трухан Д.И., профессор, д.м.н. (Омск)
 Ушкалова Е.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Ших Е.В., профессор, д.м.н. (Москва)

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Бордин Д.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Ивашкин В.Т., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Маев И.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Минушкин О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
 Надинская М.Ю., доцент, к.м.н. (Москва)
 Парфенов А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Пиманов С.И., профессор, д.м.н. (Витебск, Республика Беларусь)
 Подымова С.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
 Щербаков П.Л., профессор, д.м.н. (Москва)

ГЕРОНТОЛОГИЯ и ГЕРИАТРИЯ

Конев Ю.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Лазебник Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
 Ткачева О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Блохин Б.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Бутров А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Молчанов И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Руднов В.А., профессор, д.м.н. (Екатеринбург)
 Цыпин Л.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
 Шифман Е.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ИНФЕКЦИИ и АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ

Белобородов В.Б., профессор, д.м.н. (Москва)

Сидоренко С.В., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)

Яковлев С.В., профессор, д.м.н. (Москва)

КАРДИОЛОГИЯ

Аронов Д.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Барбараш О.Л., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Кемерово)
 Беленков Ю.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Бойцов С.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Бунин Ю.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Мартынов А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Никифоров В.С., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Остроумова О.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
 Терещенко С.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
 Чазова И.Е., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Шляхто Е.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА

Коков Л.С., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Синицын В.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
 Трофимова Т.Н., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Тюрин И.Е., профессор, д.м.н. (Москва)

НЕРВНЫЕ БОЛЕЗНИ

Бойко А.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
 Воробьева О.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Гринь А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Гусев Е.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Дамулин И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Демина Т.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
 Камчатнов П.Р., профессор, д.м.н. (Москва)
 Крылов В.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Левин О.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Лихтерман Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
 Скворцова В.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Стаховская Л.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Федин А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Яхно Н.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

БОЛЕЗНИ УХА, ГОРЛА и НОСА

Карпищенко С.А., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Косяков С.Я., профессор, д.м.н. (Москва)
 Крюков А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Лопатин А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Морозова С.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Овчинников А.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Рязанцев С.В., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Свиштушкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Авдеев С.Н., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Белевский А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Визель А.А., профессор, д.м.н. (Казань)
 Илькович М.М., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Княжеская Н.П., доцент, к.м.н. (Москва)
 Курбачева О.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Овчаренко С.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Синопальников А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Степанян И.Э., профессор, д.м.н. (Москва)
 Чучалин А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

РЕВМАТОЛОГИЯ

Алексеева Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Насонов Е.Л., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Шостак Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)

УРОЛОГИЯ

Аляев Ю.Г., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Забиров К.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Коган М.И., профессор, д.м.н. (Ростов-на-Дону)
 Кривобородов Г.Г., профессор, д.м.н. (Москва)
 Лоран О.Б., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Пушкарь Д.Ю., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

ФТИЗИАТРИЯ

Борисов С.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
 Мишин В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Шмелев Е.И., профессор, д.м.н. (Москва)

ХИРУРГИЯ

Богачев В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Дибиров М.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
 Золотухин И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Кириенко А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Кошкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Покровский А.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Стойко Ю.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Аметов А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Дедов И.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Демидова И.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Демидова Т.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Мельниченко Г.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Петунина Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Трошина Е.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Фадеев В.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Шестакова М.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

OBSTETRICS and GYNECOLOGY

Inna A. Apolikhina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina V. Kuznetsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Alexandr D. Makatsariya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Natalia M. Podzolkova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vera N. Prilepskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir N. Serov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ALLERGOLOGY and IMMUNOLOGY

Natalia I. Ilina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Elena S. Fedenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Rahim M. Khaitov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INTERNAL MEDICINE

Sergei A. Babanov, MD, PhD (Samara, Russia)
 Arkadii L. Vertkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Leonid I. Dvoretzky, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oxana M. Drapkina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei A. Kirichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Natalia L. Kozlovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Marina V. Leonova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana E. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Abram L. Syrkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii A. Sychev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitry I. Trukhan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)
 Elena A. Ushkalova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenia V. Shikh, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

GASTROENTEROLOGY

Dmitrii S. Bordin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir T. Ivashkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor V. Maev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg N. Minushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Maria Yu. Nadinskaia, PhD (Moscow, Russia)
 Asfold I. Parfenov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergei I. Pimanov, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)
 Svetlana D. Podymova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Petr L. Shcherbakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

GERONTOLOGY and GERIATRICS

Yurii V. Konev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Leonid B. Lazebnik, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga N. Tkacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INTENSIVE THERAPY

Boris M. Blokhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei V. Butrov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor V. Molchanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir A. Rudnov, prof., MD, PhD (Ekaterinburg, Russia)
 Leonid E. Tsy-pin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Efim M. Shifman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INFECTION and ANTIMICROBIAL THERAPY

Vladimir B. Beloborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergei V. Sidorenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Sergei V. Iakovlev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

CARDIOLOGY

David M. Aronov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga L. Barbarash, prof., MD, PhD (Kemerovo, Russia)
 Yurii N. Belenkov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergey A. Boytsov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Yurii A. Bunin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Anatolii I. Martynov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Victor S. Nikiforov, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Olga D. Ostroumova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergei N. Tereshchenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina E. Chazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii V. Shliakhto, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)

RADIOLOGY

Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Valentin E. Sinitsyn, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana N. Trofimova, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Igor E. Tyurin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

NEUROLOGY

Aleksei N. Boiko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga V. Vorobeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei A. Grin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii I. Gusev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor V. Damulin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana L. Demina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Pavel R. Kamchatnov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir V. Krylov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg S. Levin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Leonid B. Likhtherman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Veronika I. Skvortsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Ludmila V. Stakhovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Anatolii I. Fedin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nikolai N. Iakhno, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

OTORHINOLARYNGOLOGY

Sergey A. Karpishchenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Sergei Ya. Kosyakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei I. Kriukov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei S. Lopatin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Svetlana V. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei Yu. Ovchinnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergey V. Ryazancev, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Valery M. Svistushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

PULMONOLOGY

Sergei N. Avdeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei S. Belevskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr A. Vigel, prof., MD, PhD (Kazan, Russia)
 Mikhail M. Ilkovich, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Nadezhda P. Kniazheskaia, PhD (Moscow, Russia)
 Oksana M. Kurbacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Svetlana I. Ovcharenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr I. Sinopalnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor E. Stepanyan, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr G. Chuchalin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

RHEUMATOLOGY

Ludmila I. Alekseeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii L. Nasonov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nadezhda A. Shostak, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

UROLOGY

Yurii G. Aliaev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Konstantin I. Zabirow, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Mihail I. Kogan, prof., MD, PhD (Rostov-on-Don, Russia)
 Grigori G. Krivoborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg B. Loran, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii Yu. Pushkar, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

PHTHISIOLOGY

Sergei E. Borisov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir Yu. Mishin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii I. Shmelev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

SURGERY

Vadim Yu. Bogachev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Magomed D. Dibirow, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor A. Zolotukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr I. Kirienko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Valery M. Koshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Anatolii V. Pokrovskiy, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Yurii M. Stoyko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ENDOCRINOLOGY

Aleksandr S. Ametov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Ivan I. Dedov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Galina A. Melnichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nina A. Petunina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Ekaterina A. Troshina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Valentin V. Fadeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Marina V. Shestakova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Содержание

ОБЗОР

Гендерные особенности течения и прогноза ишемического инсульта

М.Ю. Максимова, А.С. Айрапетова

9

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Описание клинических случаев тромбоза экстракраниальных артерий у пациентов с атеротромботическим и кардиоэмболическим патогенетическими вариантами ишемического инсульта

Л.Р. Лайпанова, Л.Т. Хасанова, Т.В. Киселева, А.Г. Златовратский, А.Л. Лукьянов, Л.М. Михалева, Н.А. Шамалов

16

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Современные возможности улучшения восстановительного потенциала у пожилых пациентов после ишемического инсульта

В.Н. Шишкова, А.Ю. Ременник, Е.И. Керимова

24

ОБЗОР

Цереброваскулярные заболевания и стенотическое поражение брахиоцефальных артерий: эпидемиология, клиническая картина, лечение

В.Л. Леменев, В.А. Лукьянчиков, А.А. Беляев

29

ОБЗОР

Профилактика повторного ишемического инсульта

А.А. Пилипович

33

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Полиморфизмы генов системы гемостаза у больных с ишемическим инсультом в популяции кабардинцев и балкарцев

Л.Т. Хасанова, П.А. Сломинский, Л.Р. Лайпанова, Д.Т. Чипова, В.Л. Шомахова, Н.А. Шамалов

39

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Случай энцефалопатии Вернике неалкогольного генеза

А.В. Сердюк, Е.А. Ковражкина, Н.Г. Абрамова

44

ОБЗОР

На приеме – пожилой коморбидный пациент: расставляем акценты

В.Н. Шишкова

48

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Клинический случай лечения повреждения лицевого и тройничного нервов у пациентки с колото-резаным ранением шеи

Л.Б. Завалий, Г.Р. Рамазанов, С.С. Петриков, К.Р. Джаграев, К.И. Чехонацкая, Ж.Х. Гаджиева

54

ОБЗОР

Некоторые формы симптоматических (структурных) эпилепсий у взрослых

Н.В. Пизова

58

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Нейрофизиологические параметры у пациентов с миелопатиями на отдаленном этапе реабилитации

Е.А. Ковражкина

66

ОБЗОР

Психоневрологические аспекты синдрома обструктивного апноэ сна

К.И. Лавреникова, Е.М. Елфимова, О.О. Михайлова, Н.Т. Хачатрян, В.И. Федорова, А.Ю. Литвин, И.Е. Чазова

69

ОБЗОР

Первичные головные боли у детей: диагностика и принципы лечения

Ю.Е. Нестеровский, Н.Н. Заваденко, Е.М. Шипилова

74

ОБЗОР

Неспецифическая боль в спине и саркопения

О.Н. Воскресенская, Д.О. Туряница

81

ОБЗОР

Боль в спине при дегенеративных изменениях позвоночника

М.Ю. Максимова, Е.В. Герасимова, Я.А. Котляр

85

ОБЗОР

Боль в спине: использование витаминов группы В

А.А. Беляев, О.В. Котова, Е.С. Акарачкова

91

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Результаты реализации пилотного проекта по развитию медицинской реабилитации в Пермском крае

В.А. Бронников, Ю.А. Мавликаева, К.А. Складная, Л.И. Сыромятникова, Р.Е. Энгаус

95

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Атипичный рассеянный склероз: особенности дифференциальной диагностики. Клинический случай концентрического склероза Бало

Е.В. Блохина, Е.В. Искандер, Э.Ю. Соловьева

100

МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИЙ

Вклад биорегуляторной терапии в лечение заболеваний костно-мышечной системы. Резолюция по результатам форума 01.03.2019

И.С. Дыдыкина, Е.Г. Зоткин, П.С. Коваленко

103

ОБЗОР

Лекарственно-индуцированное головокружение

О.Д. Остроумова, Е.С. Акимова, М.В. Шаповалова

110

ОБЗОР

Острая боль в практике ревматолога

Е.Ю. Погожева, В.Н. Амирджанова, А.Е. Каратеев

121

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Вегетативная дисрефлексия у пациентов с травматической шейной миелопатией

Ф.А. Бушков, Р.В. Салюков

126

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Клинические портреты «типичных» пациентов в практике невролога

Е.В. Екушева

131

ПРАКТИЧЕСКИЙ ОПЫТ

Цервикогенная миофасциальная боль

О.В. Воробьева

136

ОБЗОР

Дифференцированный подход при назначении нестероидных препаратов: «спринтеры» и «стайеры» анальгетической терапии

А.Е. Каратеев, Д.С. Зубков

142

Content

REVIEW

Gender-related differences in clinical course and prognosis in patients with ischemic stroke

Marina Yu. Maksimova, Aleksandra S. Airapetova

9

CLINICAL CASE

Clinical case description of thromboextraction in patients with atherothrombotic and cardioembolic pathogenetic variants according to the criteria of TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment)

Liudmila R. Laypanova, Liana T. Khasanova, Tatiana V. Kiseleva, Anton G. Zlatovratsky, Andrei L. Lukyanov, Liudmila M. Mikhaleva, Nikolai A. Shamalov

16

ORIGINAL ARTICLE

Current opportunities for improving recovery potential in elderly patients after ischemic stroke

Veronika N. Shishkova, Alla Iu. Remennik, Elena I. Kerimova

24

REVIEW

Cerebrovascular disease and stenotic lesion of the brachiocephalic arteries: epidemiology, clinical manifestations, treatment

Vladimir L. Lemenev, Viktor A. Luk'ianchikov, Anton A. Beliaev

29

REVIEW

Recurrent ischemic stroke prevention

Anna A. Pilipovich

33

ORIGINAL ARTICLE

Genetic polymorphism of haemostasis system in ischemic stroke patients in Kabardinian and Balkarian populations

Liana T. Khasanova, Petr A. Slominskiy, Liudmila R. Laypanova, Dinara T. Chipova, Vera L. Shomahova, Nikolai A. Shamalov

39

CLINICAL CASE

Case of Wernicke's encephalopathy non-alcoholic genesis

Anna V. Serdiuk, Elena A. Kovrazhkina, Natalia G. Abramova

44

REVIEW

An elderly comorbid patient: prioritizing

Veronika N. Shishkova

48

CLINICAL CASE

A clinical case of treatment of damage to the facial and trigeminal nerves in a patient with a stab and cut wound of the neck

Lesya B. Zavaliy, Ganipa R. Ramazanov, Sergey S. Petrikov, Karen R. Dzhagraev, Karina I. Chekhonatskaya, Zhamilat H. Gadzhieva

54

REVIEW

Some types of structural (symptomatic) epilepsy in adults

Natalia V. Pizova

58

ORIGINAL ARTICLE

Neurophysiological parameters in patients with myelopathy at a remote stage of rehabilitation

Elena A. Kovrazhkina

66

REVIEW

Psycho-neurological aspects of obstructive sleep apnea syndrome

Karina I. Lavrenikova, Evgeniia M. Elfimova, Oksana O. Mikhailova, Narine T. Khachatryan, Vera I. Fedorova, Aleksandr Yu. Litvin, Irina E. Chazova

69

REVIEW

Primary headaches in children: diagnostics and treatment approaches

Iurii E. Nesterovskii, Nikolai N. Zavadenko, Elena M. Shipilova

74

REVIEW

Non-specific back pain and sarcopenia

Olga N. Voskresenskaya, Denis O. Turyanitsa

81

REVIEW

Back pain associated with degenerative spine disease

Marina Yu. Maksimova, Elizaveta V. Gerasimova, Yana A. Kotlyar

85

REVIEW

Back pain: the use of vitamin B complex

Anton A. Beliaev, Olga V. Kotova, Elena S. Akarachkova

91

ORIGINAL ARTICLE

Results of implementation of the pilot project on development of medical rehabilitation in Perm region

Vladimir A. Bronnikov, Yuliya A. Mavlikaeva, Kseniya A. Sklyannaya, Lyudmila I. Syromyatnikova, Roman E. Engaus

95

CLINICAL CASE

Atypical multiple sclerosis: special aspects of differential diagnosis. A clinical case of Balo concentric sclerosis

Ekaterina V. Blokhina, Evgeny V. Iskander, Ella Yu. Solovyova

100

CONFERENCE PROCEEDING

Contribution of bioregulatory therapy in treatment of musculoskeletal system disorders. Resolution of the results of 01.03.2019 meeting

Irina S. Dydykina, Evgenii G. Zotkin, Polina S. Kovalenko

103

REVIEW

Drug-induced dizziness

Olga D. Ostroumova, Elizaveta S. Akimova, Mariia V. Shapovalova

110

REVIEW

Acute pain in rheumatologist's practice

Elena Iu. Pogozeva, Vera N. Amirdzhanova, Andrei E. Karateev

121

ORIGINAL ARTICLE

Autonomic dysreflexia in tetraplegia after spinal cord injury

Fedor A. Bushkov, Roman V. Salukov

126

CLINICAL CASE

Clinical portraits of "typical" patients in the practice of a neurologist

Eugenia V. Ekusheva

131

BEST PRACTICE

Cervicogenic myofascial pain

Olga V. Vorob'eva

136

REVIEW

Differentiated approach to prescription of non-steroid drugs: "sprinters" and "stayers" of analgesic treatment

Andrei E. Karateev, Dmitrii S. Zubkov

142

Гендерные особенности течения и прогноза ишемического инсульта

М.Ю. Максимова[✉], А.С. Айрапетова

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия
✉ncnmaximova@mail.ru

Аннотация

Влияние гендерных различий на течение инсульта и восстановление нарушенных неврологических функций до настоящего времени изучено недостаточно. Наиболее часто гендерные различия прогноза после инсульта объясняются тем, что в момент инсульта женщины обычно старше мужчин, имеют больше факторов риска и широкий спектр сопутствующих заболеваний, сниженный функциональный и когнитивный статус, чаще являются социально изолированными. Кардиоэмболический инсульт чаще встречается у женщин, атеротромботический инсульт чаще возникает у мужчин. Для женщин характерно развитие инсульта в каротидной системе, у мужчин инсульт чаще развивается в вертебробазилярной системе. Женщины подвержены более тяжелому течению инсульта. Позднее обращение женщин за медицинской помощью и сопутствующая значительно выраженная соматическая патология препятствуют проведению тромболизиса и вторичной профилактике инсульта в полном объеме. Прогноз, отдаленное течение и функциональное восстановление после инсульта у женщин являются неблагоприятными. У женщин чаще развивается постинсультная депрессия и в большей степени снижается качество жизни по сравнению с мужчинами.

Ключевые слова: ишемический инсульт, гендерные особенности.

Для цитирования: Максимова М.Ю., Айрапетова А.С. Гендерные особенности течения и прогноза ишемического инсульта. Consilium Medicum. 2019; 21 (9): 9–15. DOI: 10.26442/20751753.2019.9.190463

Review

Gender-related differences in clinical course and prognosis in patients with ischemic stroke

Marina Yu. Maksimova[✉], Aleksandra S. Airapetova

Research Center of Neurology, Moscow, Russia
✉ncnmaximova@mail.ru

Abstract

Today the impact of gender differences on stroke severity and functional recovery after stroke is still not well understood. Most often the gender differences in stroke outcomes are explained by the fact that women are usually older than men at the time of stroke onset, they have more risk factors and a higher comorbidity, a worse functional and cognitive status, and they are more often socially isolated than men. Cardioembolic stroke is more often diagnosed in women, atherothrombotic stroke occurs more frequent in men. Women have a higher prevalence of stroke in the carotid artery system, stroke in the vertebrobasilar system is more common in men. Compared with men, women have more severe stroke. Women's delays in arrival to hospital, the presence of severe comorbidity lead to lower use of thrombolysis and limit appropriate secondary prevention of stroke. The prognosis, long-term outcome and functional recovery after stroke are unfavorable in women. Women more likely to develop post-stroke depression and they have a poorer quality of life after stroke than men.

Key words: ischemic stroke, gender differences.

For citation: Maksimova M.Yu., Airapetova A.S. Gender-related differences in clinical course and prognosis in patients with ischemic stroke. Consilium Medicum. 2019; 21 (9): 9–15. DOI: 10.26442/20751753.2019.9.190463

Введение

Ежегодно в мире инсульт возникает у 15 млн человек. Инсульт является лидирующей причиной смертности и инвалидизации в экономически развитых странах. На долю инсульта в структуре общей смертности приходится 11% [1]. В острый период инсульта летальность достигает 35%, и к первому году с момента его развития умирают 40% больных [2]. Инвалидизация вследствие инсульта занимает первое место среди причин первичной инвалидности и составляет 30%. У 70% пациентов, выживших после инсульта, отмечаются ограничения способности к трудовой деятельности и невозможность возврата к профессиональной деятельности [3]. В Российской Федерации 31% перенесших инсульт пациентов нуждаются в посторонней помощи, 20% не могут самостоятельно ходить, лишь 8% выживших способны вернуться к прежней работе [4].

Демографический сдвиг, обусловленный увеличением продолжительности жизни, выражается во все нарастающем числе пожилых людей в популяции. Средний возраст пациентов с инсультом составляет 75 лет у женщин и 70 лет у мужчин. Риск развития инсульта у людей старше 65 лет – 1:6 [5]. Более чем в 50% случаев инсульт возникает у лиц старше 75 лет. Женщины имеют более высокую ожидаемую продолжительность жизни, поэтому заболеваемость инсультом у них выше, чем у мужчин.

Факторами, определяющими особенности нарушений мозгового кровообращения в пожилом и старческом воз-

расте, являются прогрессирующее течение атеросклероза с вовлечением все большего числа сосудов мозга, снижение реактивности и пластичности нервной системы, частое сочетание с ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом и другими заболеваниями, оказывающими влияние на кровоснабжение и метаболизм мозга.

Женщины подвержены более тяжелому течению инсульта. Прогноз, отдаленное течение постинсультного периода и функциональное восстановление после инсульта у женщин являются неблагоприятными [6].

Причины, лежащие в основе гендерных различий факторов риска, тяжести течения, эффективности лечения и прогноза инсульта, в настоящее время активно обсуждаются исследователями всего мира, однако результаты проводимых исследований остаются противоречивыми. Не вызывает сомнения, что понимание причин гендерных различий течения инсульта и установление предикторов неблагоприятного прогноза позволят создать персонализированные стратегии лечения и профилактики инсульта, а также снизить бремя инсульта для мировой системы здравоохранения.

Клинические проявления инсульта и обращаемость за медицинской помощью

Во многих исследованиях продемонстрировано, что женщины лучше осведомлены о симптомах инсульта, чем мужчины [7–9], однако у первых чаще встречаются его не-

типичные симптомы [10–12]. Нередко неврологические симптомы расцениваются как незначительно выраженные, преходящие, не заслуживающие внимания. В связи с несвоевременным распознаванием начала инсульта женщины позже мужчин обращаются в службу скорой помощи [13, 14], что приводит к увеличению временных задержек госпитализации в специализированное отделение для лечения больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения и служит препятствием для раннего оказания медицинской помощи при инсульте [15]. Несвоевременное обращение за медицинской помощью – основная причина отказа от проведения тромболизиса [15, 16].

Симптомами инсульта, наиболее характерными для женщин, являются общая слабость, нарушение сознания (в том числе дезориентация), головная боль, афазия, двигательные нарушения, дисфагия, недержание мочи [10–12, 17, 18], а также нетипичные для инсульта соматические симптомы – боль в груди, сердцебиение и одышка [19].

К проявлениям инсульта, наиболее характерным для мужчин, относятся слабость мимической мускулатуры, нистагм, дизартрия, нарушение чувствительности, атаксия, головокружение [10, 11]. Данные о гендерных различиях в частоте возникновения зрительных нарушений и диплопии противоречивы [6, 10, 19, 20].

Тяжесть клинических симптомов – основной фактор, влияющий на функциональное восстановление после инсульта. В большинстве исследований было показано, что инсульт переносится тяжелее женщинами, чем мужчинами. Однако в некоторых работах данный факт опровергается, что может быть связано с использованием в исследованиях разных диагностических оценочных шкал тяжести инсульта (шкалы инсульта Национальных институтов инсульта – NIHSS, Скандинавской шкалы инсульта – Scandinavian stroke scale, Канадской неврологической шкалы – Canadian neurological scale). Так, по данным P. Appelros и соавт. (2010 г.), тяжесть инсульта более 7 баллов по шкале NIHSS встречалась у 44% женщин и 36% мужчин [17]. В 2 крупных исследованиях, основанных на данных Датского регистра инсульта, показано, что степень тяжести инсульта по Скандинавской шкале также была больше у женщин, чем у мужчин [21, 22]. В исследовании M. Kapral и соавт. (2005 г.) значимых гендерных различий в тяжести течения острого периода инсульта не выявлено [23]. Однако число женщин, выписанных из стационаров в специализированные учреждения длительного пребывания и ухода или дома престарелых, было значительно больше, чем мужчин [24, 25].

Предполагается, что тяжелое течение инсульта у женщин по сравнению с мужчинами может объясняться сопутствующей соматической патологией и пожилым возрастом к моменту развития инсульта [6].

Патогенетические подтипы инсульта и локализация очага ишемии

Среди основных подтипов ишемического инсульта по критериям TOAST атеротромботический и кардиогенный эмболический инсульт клинически протекают тяжелее лакунарного инсульта [15, 26, 27].

Кардиогенный эмболический инсульт чаще встречается у женщин, чем у мужчин (34,1% против 20,9%) [28], риск его развития у первых выше [29], что, как правило, объясняется более высокой частотой фибрилляции предсердий (ФП) среди женщин [6]. Некоторые исследователи отрицают наличие гендерных различий риска развития инсульта при ФП. Однако, учитывая, что распространенность ФП у женщин выше, чем у мужчин, и женщины с ФП реже получают антикоагулянтную терапию, они имеют более высокий риск развития тромбоэмболических осложнений по сравнению с мужчинами.

Кардиогенный эмболический инсульт, возникающий при ФП, протекает тяжелее других подтипов ишемическо-

го инсульта [30, 31], что большинством исследователей рассматривается в качестве основной причины более высокой тяжести инсульта у женщин по сравнению с мужчинами. По данным Н. Tomita и соавт. (2015 г.), женский пол – предиктор тяжелого течения кардиогенного эмболического инсульта [26]. В работе С. Lang и соавт. (2017 г.) продемонстрировано, что степень тяжести инсульта у женщин выше только в группе кардиогенного эмболического инсульта, в то время как гендерные различия тяжести течения при других подтипах инсульта не установлены [32].

Атеротромботический инсульт чаще встречается у мужчин и связан с высоким риском развития повторного инсульта в ранние сроки заболевания, что может увеличивать степень постинсультной инвалидизации [33, 34].

Существуют данные, касающиеся гендерных различий в локализации инфарктов мозга. Так, для женщин наиболее характерно развитие инсульта в бассейне артерий каротидной системы, у мужчин инсульт чаще развивается в бассейне артерий вертебробазилярной системы [35]. Это подтверждается результатами Международного исследования по изучению инсульта, в котором было показано, что инсульт в бассейне артерий вертебробазилярной системы чаще встречается у мужчин, чем у женщин (13,5% против 9,6% соответственно) [25]. Обширный инфаркт в бассейне внутренней сонной артерии (ВСА) выявлялся у 27,4% женщин и 20,9% мужчин, инфаркт в бассейне передней или средней мозговых артерий – у 40,5% женщин и 39,8% мужчин, малый глубинный (лакунарный) инфаркт – у 22,5% женщин и 25,8% мужчин [25]. По данным M. Wisniewska и соавт. (2011 г.), у женщин инсульт чаще возникает в бассейне артерий каротидной системы (21,2% против 14%), у мужчин чаще диагностируется лакунарный инсульт (12,2% против 7,1%) [36].

Как известно, инсульт в артериях каротидной системы клинически протекает тяжелее, чаще сопровождается нарушением сознания, что частично может объяснять различия в тяжести инсульта между мужчинами и женщинами [36].

По данным некоторых авторов, существуют гендерные различия в преимущественном вовлечении в патологический процесс полушарий большого мозга. Так, в исследовании S. Rodríguez Hernández и соавт. (2003 г.) показано, что у мужчин в 65% случаев инфаркты локализовались в левом полушарии большого мозга, тогда как у женщин значимых различий в локализации инфарктов не выявлено [37]. Авторами выдвинуто предположение, что данные результаты обусловлены высокой частотой развития атеросклероза у мужчин и более частой встречаемостью атеросклероза левой ВСА по сравнению с правой ВСА [37]. Преобладание встречаемости инфарктов в левом полушарии большого мозга у мужчин также было показано в работе С. Gibson и соавт. (2016 г.) [3]. В других исследованиях также сообщалось о более высокой частоте развития инсульта в левом полушарии большого мозга, однако значимых гендерных различий не выявлено [38].

Диагностические исследования

Женщинам реже, чем мужчинам, проводятся стандартные диагностические исследования (компьютерная или магнитно-резонансная томография с использованием специальных режимов ангиовизуализации, дуплексное сканирование артерий мозга, эхокардиография) [39], а также исследование липидов крови [40].

Лечение

Многочисленные данные указывают на существование гендерных различий в лечении инсульта. В проведенном в 2012 г. метаанализе 45 исследований, включающих более 670 тыс. пациентов, показано, что женщинам реже проводятся системный тромболизис, антиагрегантная и гиполипидемическая терапия [33].

В крупных многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях установлено, что проведение системного тромболизиса рекомбинантным тканевым активатором плазминогена в первые 4,5 ч ишемического инсульта имеет высокий класс и уровень доказательности (1А) [41–43]. Гендерные различия в частоте проведения тромболизиса могут быть обусловлены длительными временными задержками при поступлении женщин в стационар, различиями в тяжести симптомов инсульта между мужчинами и женщинами, пожилым и старческим возрастом пациенток [44], а также наличием значительно выраженной соматической отягощенности [45, 46]. Кроме того, женщины чаще мужчин отказываются от проведения тромболизиса [45].

Как уже сказано, несмотря на то что женщины лучше осведомлены о факторах риска, симптомах и последствиях инсульта, они позже обращаются за медицинской помощью, реже вызывают скорую медицинскую помощь, у них чаще отсутствует информация о времени возникновения инсульта [47, 48]. Пациенткам старше 80 лет, которые составляют основную группу больных с инсультом, тромболизис проводится в 2 раза реже по сравнению с мужчинами в связи с высоким риском у них развития кровотечений и гематом мозга [42]. В острейший период инсульта женщины имеют более высокий уровень артериального давления, чем мужчины. При тяжелой степени артериальной гипертензии женщинам реже, чем мужчинам, проводится системный тромболизис [49].

Тем не менее по данным исследования PRACTISE частота проведения тромболизиса у мужчин и женщин была сходной [46]. В исследовании A. Lasek-Bal и соавт. (2014 г.) показано, что после тромболизиса уменьшение степени неврологических нарушений по шкале NIHSS в течение 24 ч было более выраженным у женщин, чем у мужчин [50]. Несмотря на то что причины, лежащие в основе данных различий, окончательно неясны, одной из них может являться преобладание у женщин кардиогенного эмболического инсульта [51], при котором эффективность тромболизиса выше, чем при атеротромботическом инсульте, чаще встречающемся у мужчин [50]. Предполагается, что причиной более высокой эффективности тромболизиса является тромбоэмболия артерий мозга из сердца (по сравнению с атеротромбозом) [51, 52]. Другой причиной, лежащей в основе большей эффективности тромболизиса у женщин, может быть более высокая активность у них фибринолиза [53].

Анализ данных исследований ATLANTIS, ECASS II и CASES показал, что функциональное восстановление в течение 90 дней после проведения тромболизиса у женщин было более благоприятным, чем у мужчин [54, 55]. В группе пациентов, которым тромболизис не проводился, функциональный статус через 3 мес после инсульта был тяжелее у женщин, чем у мужчин [54].

В большинстве работ также подтверждается, что тромболизис реже проводится женщинам, несмотря на то что эффективность тромболизиса у женщин выше, чем у мужчин [33, 50, 56, 57]. Однако имеющиеся в литературе данные противоречивы. В некоторых исследованиях показано, что женщины имеют менее благоприятный прогноз после тромболизиса по сравнению с мужчинами [58]. В других работах исключается наличие гендерных различий как в частоте проведения тромболизиса [14], так и в функциональном восстановлении после него [59, 60], но в связи с тем, что женщины подвержены более тяжелому течению инсульта, эффективность проведения тромболизиса у женщин может быть выше, чем у мужчин [59]. По данным S. Lorenzano и соавт. (2013 г.), у мужчин отмечаются более высокий показатель летальности и более высокий риск развития гематом мозга после проведения тромболизиса [59].

В исследовании S. Lee и соавт. (2018 г.) мужчинам чаще, чем женщинам, проводился системный тромболизис, они

чаще выписывались из стационара домой (59,6% против 49,1%; $p=0,001$), тогда как пациентки чаще выписывались в реабилитационные центры или другие специализированные учреждения. При сравнении функционального статуса через 3 мес после инсульта у больных, которым не проводился тромболизис, женщины имели более низкий балл по шкале Рэнкина (по шкале mRS ≥ 3 баллов: 55,1% мужчин против 40,1% женщин; $p<0,001$). Значимых гендерных различий функционального статуса пациентов после проведения тромболизиса не выявлено ($p=0,736$). Однако после тромболизиса мужчины реже выписывались из стационара домой (49,6% против 62,7% без тромболизиса; $p=0,013$), среди женщин значимых различий выявлено не было (43,7% против 50,1% без тромболизиса; $p=0,316$) [43].

Имеются единичные работы, в которых рассматривались гендерные различия в частоте проведения, безопасности и эффективности тромбэкстракции у пациентов с инсультом. В исследовании, проведенном M. Goyal и соавт. (2016 г.), продемонстрировано, что тромбэкстракция эффективна и безопасна как в группе мужчин, так и женщин [61].

В большом количестве исследований установлены гендерные различия в назначении профилактической терапии повторного инсульта и приверженности ей. Женщинам реже назначается антиагрегантная терапия в остром периоде инсульта [35], особенно в старческом возрасте, реже назначается антикоагулянтная терапия как во время госпитализации [62, 63], так и при выписке из стационара [64]. По данным Канадского регистра ФП женщинам старческого возраста реже, чем мужчинам, назначается варфарин [65]. При этом эффективность назначения препарата у женщин с инсультом и ФП выше, чем у мужчин [17]. В течение первых 48 ч инсульта женщинам значительно реже проводится профилактика тромбоза глубоких вен нижних конечностей и тромбоэмболии легочного ствола и легочных артерий [64].

Возможными причинами гендерных различий в частоте назначения антиагрегантной и антикоагулянтной терапии могут являться пожилой и старческий возраст женщин, синдром множественных коморбидных нарушений, ограничивающий назначение антитромботической терапии из-за высокого риска развития геморрагических осложнений.

Мужчины чаще получают профилактическую терапию [66]. По данным, представленным 5 клиниками Глазго, мужчины с инсультом чаще выписывались из стационара на двойной антиагрегантной терапии, терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента или статинами [67].

Женщинам реже назначается гиполипидемическая терапия [68], они менее привержены приему статинов [67] и в большей степени подвержены развитию рабдомиолиза при лечении статинами, чем мужчинам [69].

Каротидная эндартерэктомия реже проводится женщинам, чем мужчинам. По данным A. Di Carlo и соавт. (2003 г.), хирургическое лечение осуществляется 0,3% женщин и 1,5% мужчин, что, по мнению авторов, может быть обусловлено меньшей частотой проведения у них дуплексного сканирования и ангиографии артерий мозга [39]. Некоторые исследователи считают, что различия в частоте проведения каротидной эндартерэктомии у мужчин и женщин объясняются более высокой распространенностью гемодинамически значимого стеноза ВСА среди мужчин [70].

В целом эффективность проведения каротидной эндартерэктомии при стенозе ВСА (более 70% ее диаметра в шейной части) у мужчин выше, чем у женщин. По другим данным, проведение каротидной эндартерэктомии при гемодинамически значимом стенозе ВСА является эффективным у мужчин и женщин. При бессимптомном стенозе ВСА эффективность проведения хирургического лечения у

женщин ниже, чем у мужчин. Гендерные различия в частоте выполнения каротидной эндалтерэктомии также обсуждаются с позиций наличия у женщин более высокого периперационного риска. В недавно проведенном обзоре продемонстрировано, что при проведении каротидной эндалтерэктомии высокий риск развития периперационных осложнений и смертности связан с женским полом. Таким образом, эффективность проведения операций на ВСА как в рамках первичной, так и вторичной профилактики у женщин ниже, чем у мужчин [71]. Значимой эффективности от проведения хирургического лечения через 2 нед с момента развития инсульта у женщин не установлено [72].

В исследовании CREST проводилось сравнение гендерных различий в эффективности и безопасности стентирования ВСА и каротидной эндалтерэктомии. Продemonстрировано, что у женщин риск развития периперационных осложнений после стентирования выше, чем после каротидной эндалтерэктомии, в то время как у мужчин значимых различий выявлено не было [73]. По данным А. Дуа и соавт. (2016 г.), прогноз после проведения стентирования ВСА у женщин является менее благоприятным, что связано с высоким риском развития инсульта, а также с высокой госпитальной летальностью по сравнению с мужчинами [74].

Прогноз (функциональное восстановление после инсульта)

Результаты многочисленных исследований показывают, что женщины имеют менее благоприятный прогноз после инсульта, чем мужчины [16, 75, 76].

Женщины чаще мужчин остаются инвалидизированными после инсульта [35, 77], что приводит к более выраженному снижению их качества жизни [6, 16]. Предполагается, что это связано с развитием инсульта у женщин в старших возрастных группах и его более тяжелым течением по сравнению с мужчинами [78, 79].

Несмотря на то что существуют гендерные различия в качестве и доступности оказания медицинской помощи пациентам с инсультом [48], лишь некоторые авторы считают данный фактор причиной неблагоприятного функционального восстановления после инсульта у женщин. Особое значение в прогнозе инсульта имеют сложная взаимосвязь демографических и социальных факторов, функционального и когнитивного статуса до развития инсульта, наличие и тяжесть соматической патологии, социальная изоляция и социально-экономический статус пациентов [80]. Гендерные различия предшествующего инсульту функционального статуса, сопутствующая соматическая патология определяют различия восстановления после инсульта у мужчин и женщин [81, 82].

Как уже сказано, тяжесть клинических проявлений инсульта у женщин выше, чем у мужчин [20]. По данным исследования Р. Santalucia и соавт. (2013 г.), тяжелое течение инсульта у женщин является причиной их более длительного пребывания в стационаре [6]. Длительный срок госпитализации женщин пожилого и старческого возраста обусловлен не только тяжестью инсульта, но и наличием коморбидной патологии. Наличие у женщин сопутствующих заболеваний во многом определяется их старшим возрастом к моменту развития инсульта (как известно, инсульт у женщин развивается в среднем на 4–5 лет позже, чем у мужчин) [76]. Пожилой и старческий возраст и коморбидная патология – факторы, которые в равной степени могут способствовать ухудшению функционального прогноза и неблагоприятному восстановлению после инсульта, оказывая отрицательное влияние на реабилитационный потенциал [45, 78] и когнитивный статус [83], а также создавая противопоказания к проведению инвазивных вмешательств и применению отдельных лекарственных препаратов [84].

При рассмотрении коморбидной патологии у пациентов с инсультом основное внимание, как правило, уделяется состоянию сердечно-сосудистой системы. Однако многие авторы считают, что в большей степени распространенные среди женщин, чем среди мужчин, заболевания опорно-двигательной системы (например, остеопороз или воспалительные заболевания суставов), а также когнитивные нарушения играют определенную роль в степени функционального восстановления после инсульта [45, 78, 85].

Функциональное восстановление через 3, 6 и 12 мес после инсульта у женщин хуже, чем у мужчин [24, 86]. Женщины вне зависимости от возраста развития инсульта реже достигают функциональной независимости через 3 мес [39] и чаще выписываются из стационара в специализированные учреждения постоянного ухода [23, 87]. При сравнении эффективности реабилитационной терапии после инсульта у мужчин и женщин, соответствующих по возрасту и тяжести инсульта, мужчины в 3 раза чаще достигали функциональной независимости (индекс Бартела 95 и выше) [87].

В некоторых исследованиях показано, что женский пол является независимым прогностическим фактором инвалидизации после инсульта [39, 88]. Однако в недавно проведенном исследовании К. Hung и соавт. женский пол не являлся предиктором инвалидизации после ишемического инсульта, несмотря на менее благоприятное восстановление женщин в течение 90 дней после инсульта. Наиболее значимыми прогностическими факторами неблагоприятного прогноза считались тяжесть инсульта (NIHSS ≥ 8 баллов) и его патогенетический подтип, возраст старше 75 лет, а также социальная изоляция [89]. По данным N. Rost и соавт. (2016 г.), ключевыми прогностическими факторами также являлись тяжесть инсульта и возраст [90].

В связи с наличием тяжелых неврологических нарушений женщины чаще имеют неблагоприятный психоэмоциональный статус после инсульта [78]. Необходимость в периодической или постоянной посторонней помощи после инсульта приводит к снижению качества жизни и является основным фактором развития постинсультной депрессии [91], которая развивается примерно у 85% пациентов [92] и связана с высоким показателем летальности после инсульта [93].

Женщины в большей степени склонны к развитию постинсультной депрессии по сравнению с мужчинами как в период госпитализации, так и после выписки из стационара [17, 30, 78, 88], что также влияет на восстановление после инсульта [94], усугубляет качество жизни, образуя так называемый порочный круг. В исследовании FLAME (The Fluoxetine for Motor Recovery after Acute Ischemic Stroke) назначение флуоксетина пациентам, перенесшим инсульт, значительно улучшало показатели восстановления двигательных функций, однако о различиях между мужчинами и женщинами не сообщалось [95].

Для женщин также более характерно развитие тревожных расстройств после инсульта [30, 96]. Женщины в большей степени по сравнению с мужчинами склонны к суициду, высокий риск которого сохраняется в течение 5 лет после инсульта [96].

Неблагоприятный социально-экономический статус также влияет на степень функционального восстановления женщин после инсульта [97]. Пациентки пожилого и старческого возраста чаще являются одиночками и социально изолированными. Так, в возрасте старше 75 лет женщины проживают в одиночестве в 2 раза чаще, чем мужчины (46% против 23% соответственно). Социальная изоляция приводит к задержкам при обращении за медицинской помощью, госпитализации и более редкому проведению тромболиза, что в большой степени влияет на возможность функционального восстановления после инсульта. Проживание в одиночестве также способствует развитию постинсультной депрессии [98].

В проспективном исследовании В. Boden-Albala и соавт. (2005 г.) показано, что социальная изоляция связана с 40% увеличением риска развития сердечно-сосудистых осложнений или смерти [99]. Однако в двух других исследованиях сообщалось, что одиночество в большей степени увеличивает частоту смертельных исходов среди молодых, а не пожилых людей [100, 101], поскольку одиночество в молодом возрасте более часто связано со стрессовыми психоэмоциональными факторами [102], кроме того, молодые люди менее склонны к обращению за медицинской помощью.

В исследовании L. Lisabeth и соавт. (2015 г.) продемонстрировано, что социально-экономический статус не влияет на гендерные различия функционального статуса после инсульта [81]. Другими авторами установлено, что низкий уровень образования связан с неблагоприятным функциональным восстановлением после инсульта у мужчин [97], а низкий социально-экономический статус – с неблагоприятным функциональным прогнозом у женщин [103]. Отсутствие крупных популяционных исследований не позволяет сделать окончательный вывод о влиянии перечисленных факторов на гендерные различия в степени восстановления после инсульта.

Существуют достаточно противоречивые литературные данные, касающиеся гендерных различий в показателях выживаемости и смертности после инсульта. По мнению большинства исследователей, женщины чаще мужчин умирают от инсульта, особенно в пожилом и старческом возрасте [76, 97, 104], что, как уже сказано, связано с большей продолжительностью жизни женщин и их более старшим возрастом к моменту развития инсульта по сравнению с мужчинами. Согласно другим данным женщины в 3 раза чаще мужчин выживают после инсульта [105]. В работе Т. Olsen и соавт. (2012 г.) высказано предположение, что более высокий показатель инвалидизации у женщин обусловлен более высокими показателями выживаемости [22]. Не исключено, что смертность после инсульта различается в отдельных возрастных группах. В работе С. Bushnell и соавт. (2014 г.) показано, что смертность после инсульта в возрасте до 85 лет ниже среди женщин, чем среди мужчин, и в возрасте старше 85 лет выше среди женщин, чем среди мужчин [16]. Однако по данным другого исследования госпитальная летальность после инсульта в возрасте старше 85 лет была ниже у женщин, чем у мужчин [106].

Заключение

Причины гендерных различий тяжести течения инсульта, терапевтических подходов и функционального прогноза после развития заболевания окончательно не изучены, однако их наличие не вызывает сомнения. Наиболее часто эти различия объясняются тем, что в момент развития инсульта женщины старше мужчин, имеют широкий спектр сопутствующих заболеваний, сниженный функциональный и когнитивный статус, чаще являются социально изолированными.

Женщины пожилого и старческого возраста являются группой населения, в которой должна проводиться адекватная первичная профилактика инсульта, поскольку они подвержены более тяжелому его течению и неблагоприятному восстановлению после него. Не менее важным остается повышение осведомленности женщин не только об основных симптомах инсульта, но и о его нетипичных клинических проявлениях с целью сокращения временных затрат до обращения за медицинской помощью. Вследствие позднего обращения за медицинской помощью женщинам реже проводится тромболизис, а в связи с наличием коморбидной патологии реже назначается адекватная терапия для вторичной профилактики инсульта, что обуславливает необходимость более активного лечения сопутствующих заболеваний на этапе амбулаторно-

поликлинического звена. Учитывая социальную изоляцию женщин, они нуждаются в усиленной социальной поддержке.

Женщины имеют менее благоприятный функциональный прогноз после инсульта, у них чаще развивается постинсультная депрессия и в большей степени снижается качество жизни по сравнению с мужчинами. В связи с существующими гендерными различиями в функциональном восстановлении после инсульта требуется разработка персонализированных реабилитационных программ, направленных не только на улучшение двигательных функций, но и на диагностику и лечение депрессии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Timmis A, Townsend N, Gale C et al; ESC Scientific Document Group. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2017. Eur Heart J 2018; 39 (7): 508–79. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx628
2. Sohrabji F, Park MJ, Mahrke AH. Sex differences in stroke therapies. J Neurosci Res 2017; 95 (1–2): 681–91. DOI: 10.1002/jnr.23855
3. Gibson CL, Attwood L. The impact of gender on stroke pathology and treatment. Neurosci Biobehav Rev 2016; 67: 119–24. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2015.08.020
4. Инсульт: руководство для врачей. Под ред. Л.В.Стаховской, С.В.Котова. М.: Медицинское информационное агентство, 2014.
5. Seshadri S, Beiser A, Kelly-Hayes M et al. The lifetime risk of stroke: estimates from the Framingham Study. Stroke 2006; 37 (2): 345–50. DOI: 10.1161/01.str.0000199613.38911.b2
6. Santalucia P, Pezzella FR, Sessa M et al; Women Stroke Association (WSA). Sex differences in clinical presentation, severity and outcome of stroke: results from a hospital-based registry. Eur J Intern Med 2013; 24 (2): 167–71. DOI: 10.1016/j.ejim.2012.10.004
7. Nordanstig A, Jood K, Rosengren L. Public stroke awareness and intent to call 112 in Sweden. Acta Neurol Scand 2014; 130 (6): 400–4. DOI: 10.1111/ane.12293
8. Madsen TE, Baird KA, Silver B, Gjelsvik A. Analysis of Gender Differences in Knowledge of Stroke Warning Signs. J Stroke Cerebrovasc Dis 2015; 24 (7): 1540–7. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.03.017
9. Itzhaki M, Melnikov S, Koton S. Gender differences in feelings and knowledge about stroke. J Clin Nurs 2016; 25 (19–20): 2958–66. DOI: 10.1111/jocn.13366
10. Jerath NU, Reddy C, Freeman WD et al. Gender differences in presenting signs and symptoms of acute ischemic stroke: a population-based study. Gen Med 2011; 8 (5): 312–9. DOI: 10.1016/j.genm.2011.08.001
11. Gibson CL. Cerebral ischemic stroke: is gender important? J Cereb Blood Flow Metab 2013; 33 (9): 1355–61. DOI: 10.1038/jcbfm.2013.102
12. Grijala RL, Sohrabji F, Bush RL. Sex differences in stroke: Review of current knowledge and evidence. Vasc Med 2017; 22 (2): 135–45. DOI: 10.1177/1358863X16668263
13. Focht KL, Gogue AM, White BM, Ellis C. Gender differences in stroke recognition among stroke survivors. J Neurosci Nurs 2014; 46 (1): 18–22; quiz 22, E1–2. DOI: 10.1097/JNN.0000000000000026
14. Gattlinger T, Ferrari J, Knoflach M et al. Sex-related differences of acute stroke unit care: results from the Austrian stroke unit registry. Stroke 2014; 45 (6): 1632–8. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.004897
15. Инсульт: современные технологии диагностики и лечения. Под ред. М.А.Пирадова, М.М.Танашьян, М.Ю.Максимовой. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2018. DOI: 10.24421/MP.2018.18.15909
16. [Stroke: modern diagnostic and treatment technologies. Ed. M.A.Piradov, M.M.Tanashian, M.Yu.Maksimova. 3-e izd. Moscow: MEDpress-inform, 2018. DOI: 10.24421/MP.2018.18.15909 (in Russian).]
17. Bushnell C, McCullough LD, Awad IA et al; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; Council for High Blood Pressure Research. Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2014; 45 (5): 1545–88. DOI: 10.1161/01.str.0000442009.06663.48
18. Appelros P, Stegmayr B, Terent A. A review on sex differences in stroke treatment and outcome. Acta Neurol Scand 2010; 121 (6): 359–69. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2009.01258.x
19. Berglund A, von Euler M, Schenck-Gustafsson K et al. Identification of stroke during the emergency call: a descriptive study of callers' presentation of stroke. BMJ Open 2015; 5 (4): e007661. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-007661

19. Lisabeth LD, Brown DL, Hughes R et al. Acute stroke symptoms: comparing women and men. *Stroke* 2009; 40 (6): 2031–6. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.546812
20. Gall SL, Donnan G, Dewey HM et al. Sex differences in presentation, severity, and management of stroke in a population-based study. *Neurology* 2010; 74 (12): 975–81. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181d5a48f
21. Dehlendorff C, Andersen KK, Olsen TS. Sex Disparities in Stroke: Women Have More Severe Strokes but Better Survival Than Men. *J Am Heart Assoc* 2015; 4 (7). pii: e001967. DOI: 10.1161/JAHA.115.001967
22. Olsen TS, Andersen ZJ, Andersen KK. Explaining poorer stroke outcomes in women: women surviving 3 months have more severe strokes than men despite a lower 3-month case fatality. *Gen Med* 2012; 9 (3): 147–53. DOI: 10.1016/j.genm.2012.03.002
23. Kapral MK, Fang J, Hill MD et al; Investigators of the Registry of the Canadian Stroke Network. Sex differences in stroke care and outcomes: results from the Registry of the Canadian Stroke Network. *Stroke* 2005; 36 (4): 809–14. DOI: 10.1161/01.str.0000157662.09551.e5
24. Ullberg T, Zia E, Petersson J, Norrving B. Changes in functional outcome over the first year after stroke: an observational study from the Swedish stroke register. *Stroke* 2015; 46 (2): 389–94. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.006538
25. Niewada M, Kobayashi A, Sandercock PA et al; International Stroke Trial Collaborative Group. Influence of gender on baseline features and clinical outcomes among 17,370 patients with confirmed ischaemic stroke in the international stroke trial. *Neuroepidemiology* 2005; 24 (3): 123–8. DOI: 10.1159/000082999
26. Tomita H, Hagii J, Metoki N et al. Impact of Sex Difference on Severity and Functional Outcome in Patients with Cardioembolic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015; 24 (11): 2613–8. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.07.016
27. Martin RC, Burgin WS, Schabath MB et al. Gender-Specific Differences for Risk of Disability and Death in Atrial Fibrillation-Related Stroke. *Am J Cardiol* 2017; 119 (2): 256–61. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.09.049
28. Roquer J, Campello AR, Gomis M. Sex differences in first-ever acute stroke. *Stroke* 2003; 34 (7): 1581–5. DOI: 10.1161/01.str.0000078562.82918.f6
29. Appelros P, Stegmayr B, Terént A. Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review. *Stroke* 2009; 40 (4): 1082–90. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.540781
30. Bushnell CD, Reeves MJ, Zhao X et al. Sex differences in quality of life after ischemic stroke. *Neurology* 2014; 82 (11): 922–31. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000208
31. Paciaroni M, Agnelli G, Corea F et al. Early hemorrhagic transformation of brain infarction: rate, predictive factors, and influence on clinical outcome: results of a prospective multicenter study. *Stroke* 2008; 39 (8): 2249–56. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.510321
32. Lang C, Seyfang L, Ferrari J et al; Austrian Stroke Registry Collaborators. Do Women With Atrial Fibrillation Experience More Severe Strokes? Results From the Austrian Stroke Unit Registry. *Stroke* 2017; 48 (3): 778–80. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.015900
33. Giralt D, Domingues-Montanari S, Mendioroz M et al. The gender gap in stroke: a meta-analysis. *Acta Neurol Scand* 2012; 125 (2): 83–90. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2011.01514.x
34. Park TH, Ko Y, Lee SJ et al. Gender differences in the age-stratified prevalence of risk factors in Korean ischemic stroke patients: a nationwide stroke registry-based cross-sectional study. *Int J Stroke* 2014; 9 (6): 759–65. DOI: 10.1111/ijs.12146
35. Reid JM, Dai D, Gubitz GJ et al. Gender differences in stroke examined in a 10-year cohort of patients admitted to a Canadian teaching hospital. *Stroke* 2008; 39 (4): 1090–5. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.495143
36. Wiszniewska M, Niewada M, Czlonkowska A. Sex differences in risk factor distribution, severity, and outcome of ischemic stroke. *Acta Clin Croat* 2011; 50 (1): 21–8. PMID: 22034780.
37. Rodríguez Hernández SA, Kroon AA, van Boxtel MP et al. Is there a side predilection for cerebrovascular disease? Hypertension 2003; 42 (1): 56–60. DOI: 10.1161/01.hyp.0000077983.66161.6f
38. Hedna VS, Bodhit AN, Ansari S et al. Hemispheric differences in ischemic stroke: is left-hemisphere stroke more common? *J Clin Neurol* 2013; 9 (2): 97–102. DOI: 10.3988/jcn.2013.9.2.97
39. Di Carlo A, Lamassa M, Baldereschi M et al; European BIOMED Study of Stroke Care Group. Sex differences in the clinical presentation, resource use, and 3-month outcome of acute stroke in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry. *Stroke* 2003; 34 (5): 1114–9. DOI: 10.1161/01.str.0000068410.07397.d7
40. Smith EE, Pan W, Olson D et al. Frequency and determinants of lipid testing in ischemic stroke and transient ischemic attack: findings from get with the guidelines-stroke. *Stroke* 2010; 41 (2): 232–8. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.567693
41. Asdaghi N, Romano JG, Wang K et al. Sex Disparities in Ischemic Stroke Care: FL-PR CReSD Study (Florida-Puerto Rico Collaboration to Reduce Stroke Disparities). *Stroke* 2016; 47 (10): 2618–26. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.013059
42. Fredwall M, Sternberg S, Blackhurst D et al. Gender Differences in Exclusion Criteria for Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016; 25 (11): 2569–74. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.06.012
43. Lee SJ, Heo SH, Ambrosius WT, Bushnell CD. Factors Mediating Outcome After Stroke: Gender, Thrombolysis, and Their Interaction. *Transl Stroke Res* 2018; 9 (3): 267–73. DOI: 10.1007/s12975-017-0579-6
44. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr et al; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for health-care professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; 44 (3): 870–947. DOI: 10.1161/STR.0b013e318284056a
45. Towfighi A, Markovic D, Ovbiagele B. Sex differences in revascularization interventions after acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013; 22 (8): e347–53. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.03.018
46. De Ridder I, Dirks M, Niessen L, Dippel D; PRACTISE Investigators. Unequal access to treatment with intravenous alteplase for women with acute ischemic stroke. *Stroke* 2013; 44 (9): 2610–2. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.002263
47. Stroebel N, Müller-Riemenschneider F, Nolte CH et al. Knowledge of risk factors, and warning signs of stroke: a systematic review from a gender perspective. *Int J Stroke* 2011; 6 (1): 60–6. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2010.00540.x
48. Cordonnier C, Sprigg N, Sandset EC et al; Women Initiative for Stroke in Europe (WISE) group. Stroke in women - from evidence to inequalities. *Nat Rev Neurol* 2017; 13 (9): 521–32. DOI: 10.1038/nrneurol.2017.95
49. Weiss A, Belosoesky Y, Kenett RS, Grossman E. Change in Systolic Blood Pressure During Stroke, Functional Status, and Long-Term Mortality in an Elderly Population. *Am J Hypertens* 2016; 29 (4): 432–8. DOI: 10.1093/ajh/hpv118
50. Lasek-Bal A, Puz P, Kazibutowska Z. Efficacy and safety assessment of alteplase in the treatment of stroke – gender differences. *Neurol Res* 2014; 36 (9): 851–6. DOI: 10.1179/1743132814Y.00000000331
51. Förster A, Gass A, Kern R et al. Gender differences in acute ischemic stroke: etiology, stroke patterns and response to thrombolysis. *Stroke* 2009; 40 (7): 2428–32. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.548750
52. De Silva DA, Ebinger M, Davis SM. Gender issues in acute stroke thrombolysis. *J Clin Neurosci* 2009; 16 (4): 501–4. DOI: 10.1016/j.jocn.2008.07.068
53. Hill MD, Kent DM, Hinchey J et al; PROACT-2 Investigators. Sex-based differences in the effect of intra-arterial treatment of stroke: analysis of the PROACT-2 study. *Stroke* 2006; 37 (9): 2322–5.
54. Kent DM, Price LL, Ringleb P et al. Sex-based differences in response to recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke: a pooled analysis of randomized clinical trials. *Stroke* 2005; 36 (1): 62–5. DOI: 10.1161/01.STR.0000150515.15576.29
55. Shobha N, Sylaja PN, Kapral MK et al; Investigators of the Registry of the Canadian Stroke Network. Differences in stroke outcome based on sex. *Neurology* 2010; 74 (9): 767–71. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181d5275c
56. Nagaraja N, Bhattacharya P, Mada F et al. Gender based differences in acute stroke care in Michigan hospitals. *J Neurol Sci* 2012; 314 (1–2): 88–91. DOI: 10.1016/j.jns.2011.10.022
57. Nathanson D, Patrone C, Nyström T, von Euler M. Sex, diastolic blood pressure, and outcome after thrombolysis for ischemic stroke. *Stroke Res Treat* 2014; 2014: 747458. DOI: 10.1155/2014/747458
58. Spaander FH, Zinkstok SM, Baharoglu IM et al; Thrombolysis in Ischemic Stroke Patients Collaborators (TriSP). Sex Differences and Functional Outcome After Intravenous Thrombolysis. *Stroke* 2017; 48 (3): 699–703. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.014739
59. Lorenzano S, Ahmed N, Falcou A et al; SITS Investigators. Does sex influence the response to intravenous thrombolysis in ischemic stroke?: answers from safe implementation of treatments in Stroke-International Stroke Thrombolysis Register. *Stroke* 2013; 44 (12): 3401–6. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.002908
60. Al-hussain F, Hussain MS, Molina C et al; CLOTBUST Investigators. Does the sex of acute stroke patients influence the effectiveness of rt-PA? *BMC Neurol* 2014; 14: 60. DOI: 10.1186/1471-2377-14-60
61. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH et al; HERMES collaborators. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet* 2016; 387 (10029): 1723–31. DOI: 10.1016/S0140-6736 (16)00163-X
62. Kim JS, Lee KB, Roh H et al. Gender differences in the functional recovery after acute stroke. *J Clin Neurol* 2010; 6 (4): 183–8. DOI: 0.3988/jcn.2010.6.4.183
63. Tanislav C, Milde S, Schwartzkopff S et al. Secondary stroke prevention in atrial fibrillation: a challenge in the clinical practice. *BMC Neurol* 2014 30; 14: 195. DOI: 10.1186/s12883-014-0195-y
64. McDermott M, Lisabeth LD, Baek J et al. Sex Disparity in Stroke Quality of Care in a Community-Based Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2017; 26 (8): 1781–6. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.04.006
65. Humphries KH, Kerr CR, Connolly SJ et al. New-onset atrial fibrillation: sex differences in presentation, treatment, and outcome. *Circulation* 2001; 103 (19): 2365–70. PMID: 11352885.
66. Avezum A, Oliveira GBF, Lanús F et al. Secondary CV Prevention in South America in a Community Setting: The PURE Study. *Glob Heart* 2017; 12 (4): 305–13. DOI: 10.1016/j.ghheart.2016.06.001
67. McInnes C, McAlpine C, Walters M. Effect of gender on stroke management in Glasgow. *Age Ageing* 2008; 37 (2): 220–2. DOI: 10.1093/ageing/afm153
68. Nilsson G, Samuelsson E, Söderström L, Moos T. Low use of statins for secondary prevention in primary care: a survey in a northern Swedish population. *BMC Fam Pract* 2016; 17 (1): 110. DOI: 10.1186/s12875-016-0505-0
69. Schech S, Graham D, Staffa J et al. Risk factors for statin-associated rhabdomyolysis. *Pharmacoeconom Drug Saf* 2007; 16 (3): 352–8. DOI: 10.1002/pds.1287

70. Mathiesen EB, Johnsen SH, Wilsgaard T et al. Carotid plaque area and intima-media thickness in prediction of first-ever ischemic stroke: a 10-year follow-up of 6584 men and women: the Tromsø Study. *Stroke* 2011; 42 (4): 972–8. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.589754
71. Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 11 (9): CD000197. DOI: 10.1002/14651858.CD000197.pub3
72. De Rango P, Howard VJ, Caso V; writers of the Consensus Document on Women. Uncertainty in management of carotid stenosis in women. *JAMA Surg* 2014; 149 (4): 401–2. DOI: 10.1001/jamasurg.2013.4864
73. Howard VJ, Lutsep HL, Mackey A et al; CREST investigators. Influence of sex on outcomes of stenting versus endarterectomy: a subgroup analysis of the Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial (CREST). *Lancet Neurol* 2011; 10 (6): 530–7. DOI: 10.1016/S1474-4422 (11)70080-1
74. Dua A, Romanelli M, Upchurch GR Jr et al. Predictors of poor outcome after carotid intervention. *J Vasc Surg* 2016; 64 (3): 663–70. DOI: 10.1016/j.jvs.2016.03.428
75. Bettger JP, Zhao X, Bushnell C et al. The association between socioeconomic status and disability after stroke: findings from the Adherence eValuation After Ischemic stroke Longitudinal (AVAIL) registry. *BMC Public Health* 2014; 14: 281. DOI: 10.1186/1471-2458-14-281
76. Phan HT, Blizzard CL, Reeves MJ et al. Sex Differences in Long-Term Mortality After Stroke in the INSTRUCT (International STroke oUTcomes sTudy): A Meta-Analysis of Individual Participant Data. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017; 10 (2). pii: e003436. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003436
77. Persky RW, Turtzo LC, McCullough LD. Stroke in women: disparities and outcomes. *Curr Cardiol Rep* 2010; 12 (1): 6–13. DOI: 10.1007/s11886-009-0080-2
78. Gall SL, Tran PL, Martin K et al. Sex differences in long-term outcomes after stroke: functional outcomes, handicap, and quality of life. *Stroke* 2012; 43 (7): 1982–7. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.632547
79. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2014; 129 (3): e28–e292. DOI: 10.1161/01.cir.0000441139.02102.80
80. Gall S, Phan H, Madsen TE et al. Focused Update of Sex Differences in Patient Reported Outcome Measures After Stroke. *Stroke* 2018; 49 (3): 531–5. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.018417
81. Lisabeth LD, Reeves MJ, Baek J et al. Factors influencing sex differences in poststroke functional outcome. *Stroke* 2015; 46 (3): 860–3. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.007985
82. Renoux C, Coulombe J, Li L et al; Oxford Vascular Study. Confounding by Pre-Morbid Functional Status in Studies of Apparent Sex Differences in Severity and Outcome of Stroke. *Stroke* 2017; 48 (10): 2731–8. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.018187
83. Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2012; 11 (11): 1006–12. DOI: 10.1016/S1474-4422 (12)70191-6
84. Tsigoulis G, Katsanos AH, Caso V. Under-representation of women in stroke randomized controlled trials: inadvertent selection bias leading to suboptimal conclusions. *Ther Adv Neurol Dis* 2017; 10 (5): 241–4. DOI: 10.1177/1756285617699588
85. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017; 390 (10100): 1211–59. DOI: 10.1016/S0140-6736 (17)32154-2
86. Lisabeth LD, Reeves MJ, Baek J et al. Factors influencing sex differences in poststroke functional outcome. *Stroke* 2015; 46 (3): 860–3. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.007985
87. Paolucci S, Bragioni M, Coiro P et al. Is Sex a Prognostic Factor in Stroke Rehabilitation? A matched comparison. *Stroke* 2006; 37 (12): 2989–94. DOI: 10.1161/01.str.0000248456.41647.3d
88. Irie F, Kamouchi M, Hata J et al; FSR Investigators. Sex differences in short-term outcomes after acute ischemic stroke: the fukuoka stroke registry. *Stroke* 2015; 46 (2): 471–6. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.006739
89. Hung KH, Lai JC, Hsu KN et al. Gender Gap and Risk Factors for Poor Stroke Outcomes: A Single Hospital-Based Prospective Cohort Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2018; 27 (8): 2250–8. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.04.014
90. Rost NS, Bottle A, Lee JM et al; Global Comparators Stroke GOAL collaborators. Stroke Severity Is a Crucial Predictor of Outcome: An International Prospective Validation Study. *J Am Heart Assoc* 2016; 5 (1). pii: e002433. DOI: 10.1161/JAHA.115.002433
91. De Ryck A, Brouns R, Geurden M et al. Risk factors for poststroke depression: identification of inconsistencies based on a systematic review. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2014; 27 (3): 147–58. DOI: 10.1177/0891988714527514
92. Robinson RG, Jorge RE. Post-Stroke Depression: A Review. *Am J Psychiatry* 2016; 173 (3): 221–31. DOI: 10.1176/appi.ajp.2015.15030363
93. Ayerbe L, Ayis S, Crichton SL et al. Explanatory factors for the increased mortality of stroke patients with depression. *Neurology* 2014; 83 (22): 2007–12. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001029
94. Towfighi A, Ovbiagele B, El Hussein N et al; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Poststroke Depression: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2017; 48 (2): e30–e43. DOI: 10.1161/STR.0000000000000113
95. Chollet F, Tardy J, Albucher JF et al. Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2011; 10 (2): 123–30. DOI: 10.1016/S1474-4422 (10)70314-8
96. Pompili M, Venturini P, Lamis DA et al. Suicide in stroke survivors: epidemiology and prevention. *Drugs Aging* 2015; 32 (1): 21–9. DOI: 10.1007/s40266-014-0233-x
97. Honjo K, Iso H, Ikeda A et al; JPHC Study Group. Marital Transition and Risk of Stroke: How Living Arrangement and Employment Status Modify Associations. *Stroke* 2016; 47 (4): 991–8. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.011926
98. Reeves MJ, Prager M, Fang J et al. Impact of living alone on the care and outcomes of patients with acute stroke. *Stroke* 2014; 45 (10): 3083–5. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.006520
99. Boden-Albala B, Litwak E, Elkind MS et al. Social isolation and outcomes post stroke. *Neurology* 2005; 64 (11): 1888–92. DOI: 10.1212/01.WNL.0000163510.79351.AF
100. Gopinath B, Rohtchina E, Anstey KJ, Mitchell P. Living alone and risk of mortality in older, community-dwelling adults. *JAMA Intern Med* 2013; 173 (4): 320–1. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.1597
101. Holt-Lunstad J, Smith TB, Baker M et al. Loneliness and social isolation as risk factors for mortality: a meta-analytic review. *Perspect Psychol Sci* 2015; 10 (2): 227–37. DOI: 10.1177/1745691614568352
102. Udell JA, Steg PG, Scirica BM et al; REduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry Investigators. Living alone and cardiovascular risk in outpatients at risk of or with atherothrombosis. *Arch Intern Med* 2012; 172 (14): 1086–95. DOI: 10.1001/archinternmed.2012.2782
103. Chen R, Crichton S, McKevitt C et al. Association between socioeconomic deprivation and functional impairment after stroke: the South London Stroke Register. *Stroke* 2015; 46 (3): 800–5. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.007569
104. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2015; 131 (4): e29–322. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000152
105. Rockwood K, Song X, Mitnitski A. Changes in relative fitness and frailty across the adult lifespan: evidence from the Canadian National Population Health Survey. *CMAJ* 2011; 183 (8): E487–94. DOI: 10.1503/cmaj.101271
106. Ovbiagele B, Markovic D, Towfighi A. Recent age- and gender-specific trends in mortality during stroke hospitalization in the United States. *Int J Stroke* 2011; 6 (5): 379–87. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2011.00590.x

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Максимова Марина Юрьевна – д-р мед. наук, проф., рук. 2-го неврологического отд-ния ФГБНУ НЦН. E-mail: nonmaksimova@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7682-6672>

Айрапетова Александра Сергеевна – аспирант 2-го неврологического отд-ния ФГБНУ НЦН. E-mail: aairapetova@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9397-3746>

Marina Yu. Maksimova – D. Sci. (Med.), Prof., Research Center of Neurology. E-mail: nonmaksimova@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7682-6672>

Aleksandra S. Airapetova – Graduate Student, Research Center of Neurology. E-mail: aairapetova@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9397-3746>

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.07.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 31.10.2019

Описание клинических случаев тромбоэкстракции у пациентов с атеротромботическим и кардиоэмболическим патогенетическими вариантами ишемического инсульта

Л.Р. Лайпанова^{1,2}, Л.Т. Хасанова^{1,2}, Т.В. Киселева², А.Г. Златовратский^{1,2}, А.Л. Лукьянов^{1,2}, Л.М. Михалева^{1,3}, Н.А. Шамалов^{2,4}

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница №31» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

⁴ФГБУ «Федеральный центр цереброваскулярной патологии и инсульта» Минздрава России, Москва, Россия

✉ Mizheva54@mail.ru

Аннотация

Ишемический инсульт занимает одну из лидирующих позиций среди наиболее значимых проблем медицины в связи с высокой частотой развития данного заболевания и большим процентом инвалидизации. Реперфузионная терапия при данной патологии дает возможность на улучшение функционального исхода данных пациентов, уменьшив объем очага ишемии в головном мозге или полностью предотвратив его развитие. Тромбоэкстракция является одним из самых активно развивающихся направлений реперфузионной терапии у пациентов с ишемическим инсультом. Основным преимуществом данного метода является расширение временного интервала до 6 ч от начала развития заболевания. В связи с активным внедрением тромбоэкстракции возник интерес к изучению удаленных тромбов. В данном клиническом наблюдении продемонстрировано описание пациентов с ишемическим инсультом в бассейне левой средней мозговой артерии, но с разными патогенетическими вариантами по критериям TOAST (атеротромботическим и кардиоэмболическим), которым была выполнена процедура механической тромбоэкстракции с применением стент-ретривера с последующей гистологической оценкой тромбов.

Ключевые слова: тромбоэкстракция, тромб, эндоваскулярное лечение, стент-ретривер, острый ишемический инсульт, клинический случай.

Для цитирования: Лайпанова Л.Р., Хасанова Л.Т., Киселева Т.В. и др. Описание клинических случаев тромбоэкстракции у пациентов с атеротромботическим и кардиоэмболическим патогенетическими вариантами ишемического инсульта. Consilium Medicum. 2019; 21 (9): 16–23. DOI: 10.26442/20751753.2019.9.190516

Clinical Case

Clinical case description of thromboextraction in patients with atherothrombotic and cardioembolic pathogenetic variants according to the criteria of TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment)

Liudmila R. Laypanova^{1,2}, Liana T. Khasanova^{1,2}, Tatiana V. Kiseleva², Anton G. Zlatovratsky^{1,2}, Andrei L. Lukyanov^{1,2}, Liudmila M. Mikhaleva^{1,3}, Nikolai A. Shamalov^{2,4}

¹City Clinical Hospital №31, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

⁴Federal Center for Cerebrovascular Pathology and Stroke, Moscow, Russia

✉ Mizheva54@mail.ru

Abstract

Ischemic stroke occupies one of the leading positions among the most significant problems of medicine due to the high incidence of this disease and a high percentage of disability. Reperfusion therapy for this pathology makes it possible to improve the functional outcome of these patients by reducing the volume of the ischemic focus in the brain or completely preventing its development. Thromboextraction is one of the most actively developing areas of reperfusion therapy in patients with ischemic stroke. The main advantage of this method is the extension of the time interval up to 6 hours from the onset of the development of the disease. In connection with the active introduction of thromboextraction, interest arose in the study of distant thrombi. This clinical observation demonstrated a description of patients with ischemic stroke in the basin of the left middle cerebral artery, but with different pathogenetic options according to the TOAST criteria (atherothrombotic and cardioembolic), which underwent a mechanical thromboextraction procedure using a stent retriever followed by histological evaluation of blood clots.

Key words: thrombectomy, thrombus, endovascular treatment, stent-retriever, acute ischemic stroke, clinical case.

For citation: Laypanova L.R., Khasanova L.T., Kiseleva T.V. et al. Clinical case description of thromboextraction in patients with atherothrombotic and cardioembolic pathogenetic variants according to the criteria of TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment). Consilium Medicum. 2019; 21 (9): 16–23. DOI: 10.26442/20751753.2019.9.190516

Введение

Бремя цереброваскулярной патологии остается одной из наиболее значимых проблем медицины в связи с высоким процентом заболеваемости, инвалидизации и смертности. В структуре острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) преобладает ишемический инсульт (ИИ), занимая 75–80% от всех случаев заболевания. В течение последних десятилетий во всем мире ведется активный поиск эффек-

тивных методов лечения ИИ [1]. Внутривенная тромболитическая терапия альтеплазой остается «золотым стандартом» лечения больных с ИИ в «терапевтическом окне» при отсутствии противопоказаний [2]. Но стоит учитывать, что тромбы в сосудах большого диаметра практически не поддаются фармакологическому воздействию препарата, что ограничивает эффективность внутривенной тромболитической терапии при окклюзии в проксимальных отделах

Рис. 1. КТ ГМ при поступлении (до тромбоэкстракции).
Fig. 1. Brain CT scan at admission (before thrombectomy).



интракраниальных артерий. Помимо этого, на фоне применения системной тромболитической терапии увеличивается риск развития как внутримозговых кровоизлияний, так и системных геморрагических осложнений [3, 4]. Кроме осваиваемых практически здравоохранением высокотехнологических методов диагностики ОНМК специалисты также проявляют интерес к возможностям активного воздействия на сформировавшийся тромб в артериях головного мозга (ГМ) [5, 6]. В настоящее время механическая тромбоэкстракция является наиболее активно развивающимся методом интервенционного лечения ИИ. В 2015 г. произошло несколько ключевых событий в мировом научном сообществе: были опубликованы результаты крупных многоцентровых рандомизированных исследований – MR CLEAN, EXTEND-IA, ESCAPE, SWIFT-PRIME, REVASCAT, и American Heart Association/American Stroke Association присвоили тромбоэкстракции класс доказательности I, уровень A [7]. В 2016 г. научный мир сделал акцент на изучении взаимосвязи между гистологической характеристикой удаленных тромбов из церебральных артерий во время тромбоэкстракции и функциональным исходом у данных пациентов [8]. В данной статье мы представляем сравнение случаев успешного применения тромбоэкстракции у пациентов с ИИ в одном сосудистом бассейне, но с разными патогенетическими вариантами, с изучением гистологической структуры удаленного интраоперационного тромба.

Клинический пример 1

Пациент Б., 61 год, поступил в Городскую клиническую больницу №31 11.11.2017 в 17:50. Жалобы при поступлении на слабость в правых конечностях, затруднение речи.

Анамнез заболевания. Заболел остро 11.11.2017 в 16:30, когда на фоне повышения артериального давления (АД) до 200/110 мм рт. ст. супруга заметила замедленность и нечеткость речи, слабость в правых конечностях. Самостоятельно принял каптоприл 25 мг. АД через 30 мин снизилось до 190/100 мм рт. ст., однако слабость в правых конечностях и речевые нарушения сохранялись. Вызванной бригадой скорой медицинской помощи доставлен в ГКБ №31.

Анамнез жизни. Страдает артериальной гипертензией, адаптирован к АД 130/80 мм рт. ст., постоянно принимает эналаприл по 5 мг 2 раза в день и бисопролол 2,5 мг утром. Сахарный диабет 2-го типа, постоянно принимает метформина гидрохлорид 1000 мг. Варикозная болезнь вен нижних конечностей. Курит 15 лет по 1 пачке в день. 27.09.2017 перенес ИИ в бассейне левой средней мозговой артерии (ЛСМА) с неполным восстановлением (снижение силы в правой руке до 4 баллов). Данные при выписке рекомендации по вторичной профилактике ОНМК не выполнял.

Объективно при поступлении: состояние больного тяжелое. Телосложение нормостеническое. Кожные покровы нормальной окраски, сухие. При аускультации дыхание жесткое, проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются, частота дыхательных движений 19 в минуту. Аускультативно тоны сердца приглушены, ритмичные, шумы не выслушиваются. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 80 уд/мин. АД 200/90 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Мочевыделение самостоятельное, безболезненное.

Неврологический статус при поступлении: сознание ясное, ориентирован во времени и личности, дезориентирован в пространстве. Контакт ограничен из-за умеренно выраженной сенсомоторной афазии. Менингеального синдрома нет. Поля зрения сохранены. Глазные яблоки по средней линии, величина, форма зрачков нормальные, реакции на свет живые. Снижена чувствительность на коже лица справа, сглажена правая носогубная складка. Глотание не нарушено, глоточный рефлекс сохранен с обеих сторон. Язык девирует вправо. Снижение мышечной силы в правых конечностях до 4 баллов. Мышечный тонус в правых конечностях снижен, сухожильные рефлексы ниже справа, симптом Бабинского справа. Правосторонняя гемипарезия. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно левыми конечностями, правыми – в рамках пареза, пяточно-коленную не выполняет, не понимает задания. Тазовые функции контролирует. Шкала комы Глазго – 14 баллов, шкала инсульта Национального института здоровья (NIHSS) – 9 баллов.

Во время осмотра в 18:10 отмечены нарастание правостороннего гемипареза до пареза в правых конечностях, углубление расстройств сознания до глубокого оглушения. Шкала комы Глазго – 11 баллов, NIHSS – 22 баллов.

Компьютерная томография (КТ) ГМ 11.11.2017 в 18:15 (рис. 1): небольшой участок подострого ишемического инфаркта (0,5 см³) в левой верхнетеменной области. По шкале Alberta для оценки начальных изменений на КТ при инсульте (ASPECTS) 9 баллов.

КТ-ангиография интракраниальных сосудов 11.11.2017 в 18:20 (рис. 2): КТ-признаки отсутствия кровотока в дистальном участке M1-сегмента ЛСМА.

Электрокардиография: ЧСС 78 уд/мин. Ритм синусовый. Резкое отклонение электрической оси сердца влево. Гипертрофия левого желудочка.

Лабораторные исследования: общий анализ крови, биохимический анализ сыворотки крови и общий анализ мочи без особенностей, глюкоза крови 7,7 ммоль/л; международное нормализованное отношение 1,07; активированное частичное тромбопластиновое время 26,6 с; тромбоциты 282×10^9 /л.

Проведение системной тромболитической терапии не показано в связи с ранним восстановительным периодом ИИ (от 27.09.2017).

В 18:50 пациент доставлен в рентгеноперационную. Проведена прямая рентгеноконтрастная церебральная ангиография (рис. 3): выявлен тромбоз на уровне M1-сегмента ЛСМА. По шкале оценки коллатерального кровотока ACG – 2 балла, по шкале оценки окклюзионного поражения артерии AOL – 0 баллов.

Для выполнения тромбоэкстракции пациент переведен на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) с целью проведения общего наркоза.

Рис. 2. КТ ГМ через 24 ч после тромбэкстракции. Стрелкой указан ишемический инфаркт в левой теменно-височной области объемом около 10 см³.
Fig. 2. Brain CT scan 24 hours after thrombectomy. Arrow points to ischemic lesion in left parietotemporal region with volume about 10 cm³.



Рис. 3. КТ-ангиография интракраниальных сосудов (до тромбэкстракции). Стрелкой указан тромб в M1-сегменте ЛСМА. Fig. 3. CT angiography of intracranial vessels (before thrombectomy). Arrow points to a thromb in M1-segment of left middle cerebral artery.



11.11.2017 в 19:00–20:30 проведена тромбэкстракция: гайд-катетер установлен в экстракраниальном отделе внутренней сонной артерии (ВСА), микрокатетер заведен в сегмент M2 за зону окклюзии, стент-ретривер TREVO позиционирован в зоне тромбоза. Экспозиция 3 мин. Двукратная стент-ассистированная тромбэктомия (19:20 – без эффекта и 19:44 – удален бело-красный тромб 0,5 мл). На контрольной ангиографии восстановление кровотока в ЛСМА – mTICI IIb (рис. 4). Пункционное отверстие общей бедренной артерии закрыто устройством AngioSeal.

При патогистологическом исследовании интраоперационного материала (рис. 5): тромботические массы размерами 0,6×0,3×0,15 см. Микроскопическое исследование (окраска гематоксилином и эозином): белый плотный тромб, представленный небольшим количеством эритроцитов, сегментоядерных нейтрофилов и атероматозными включениями. В препарате обнаружены фибриновые включения и клетки эндотелия интимы артерии, что говорит, вероятнее всего, об артериальном происхождении тромба.

В 20:20 пациент переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии для больных с ОНМК в условиях ИВЛ, состояние тяжелое, АД 160/90 мм рт. ст., ЧСС 75 уд/мин, SaO₂ 99%.

Через 4,5 ч после тромбэкстракции, в 01:00 12.11.2017, произведена экстубация трахеи. В неврологическом статусе: в сознании, контакт ограничен из-за элементов сенсомоторной афазии. Менингеального синдрома нет, зрачки округлой формы, средней величины, OD=OS, глазные яблоки по средней линии, движения глаз в полном объеме, гемианопсии нет. Сглаженность правой носогубной складки, язык девирует вправо, глотание сохранно. Правосторонний гемипарез со снижением силы до 3–4 баллов, мышечный тонус не изменен, сухожильные рефлексы D<S, симптом Бабинского справа. Правосторонняя гемигипестезия. Координационные пробы выполняет удовлетворительно слева, справа – в рамках пареза. Балл по NIHSS – 9.

Через 24 ч от начала заболевания в неврологическом статусе сохраняются элементы сенсомоторной афазии,

Рис. 4. Церебральная ангиография до тромбэкстракции. Черной стрелкой указан уровень окклюзии (ЛВСА на уровне бифуркации передней и средней мозговой артерий, сегмент C1A). Fig. 4. Cerebral angiography before thrombectomy. Black arrow points to the level of occlusion (left internal carotid artery at the level of bifurcation of anterior and middle cerebral artery, C1A segment).



сглаженность левой носогубной складки, девиация языка вправо, правосторонняя гемигипестезия. Наросла сила в правой ноге до 4 баллов, в правой руке сохраняется парез до 3 баллов. Балл по NIHSS – 7, балл по модифицированной шкале Рэнкина (mRS) – 3.

КТ ГМ, выполненная через 24 ч после тромбэкстракции (рис. 6): признаки ишемического инфаркта в левой темен-

Рис. 5. Церебральная ангиография после тромбозэкстракции. Восстановление кровотока по ЛВСА, контрастирование передней и средней мозговых артерий.
Fig. 5. Cerebral angiography after thrombectomy. Blood flow recovery in left internal carotid artery, contrast enhancement of anterior and middle cerebral arteries.

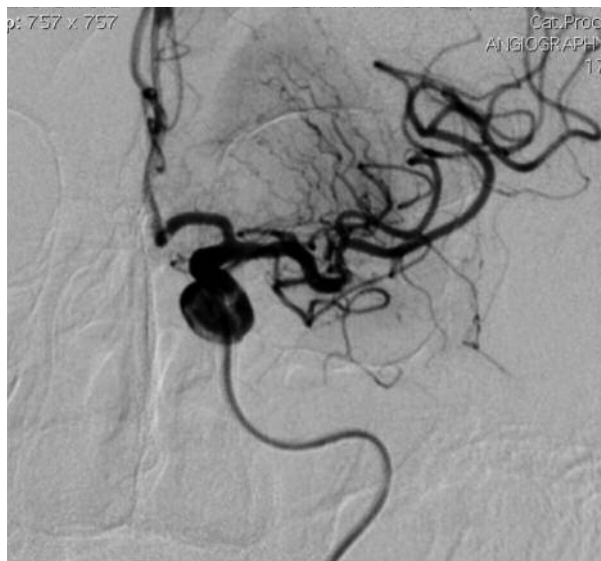
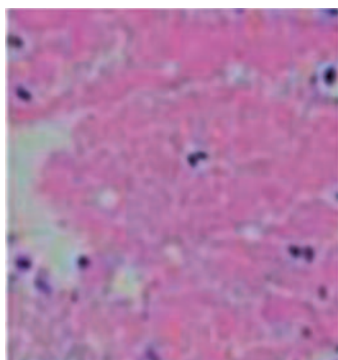


Рис. 6. Интраоперационный тромб, окраска гематоксилин-эозином.
Fig. 6. Perioperative thromb, hematoxylin and eosin staining.



но-височной области объемом около 10 см³. Небольшой участок подострого ишемического инфаркта (около 1 см³). По шкале ASPECTS – 8 баллов.

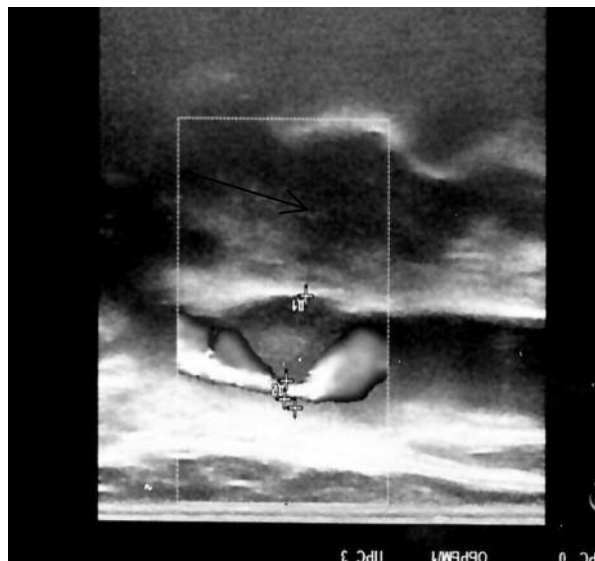
Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (рис. 7): эхопризнаки выраженного стеноза левой ВСА (ЛВСА) до 65–70%, справа гемодинамически значимого стеноза не выявлено.

Эхокардиография: уплотнение аорты, створок аортального и митрального клапанов. Камеры сердца не расширены. Гипертрофия левого желудочка. Зон нарушения локальной сократимости не выявлено. Фракция выброса 56%.

С учетом данных анамнеза и инструментальных методов исследования (стенозирующий атеросклероз ЛВСА до 60%, отсутствие кардиального источника эмболии), наличия на КТ ГМ очага ишемического повреждения более 1,5 см у пациента был диагностирован атеротромботический патогенетический вариант ИИ по критериям TOAST. Таким образом, у пациента имеет место диагноз:

- Основной: повторный ИИ в бассейне ЛСМА от 11.11.2017, атеротромботический патогенетический вариант. Ранний восстановительный период ИИ в бассейне ЛСМА от 27.09.2017.

Рис. 7. Ультразвуковая картина ЛВСА (атеросклеротическая бляшка, стенозирующая просвет артерии на 65–70%).
Fig. 7. Left internal carotid artery ultrasound (atherosclerotic plaque causing 65–70% artery stenosis).



- Фон: атеросклероз сосудов ГМ (стеноз ЛВСА 60%). Гипертоническая болезнь 3-й степени III стадии, риск 4. Сахарный диабет 2-го типа.

- Осложнение: диабетическая микро-, макроангиопатия.
- Сопутствующий: хронический бронхит вне обострения. Варикозная болезнь вен нижних конечностей.

При выписке из стационара (через 16 дней от начала заболевания) в неврологическом статусе сохраняются элементы моторной афазии, сглаженность правой носогубной складки, девиация языка вправо, правосторонняя гемипарезия. Наросла сила в правой ноге до 4–5 баллов, в правой руке сохраняется парез со снижением мышечной силы до 3 баллов. Балл по NIHSS – 7, балл по mRS – 3, балл по шкале оценки мобильности Ривермид – 7, балл по шкале оценки активности жизнедеятельности Бартел – 55.

Через 6 мес после тромбозэкстракции (12.05.2018): балл по NIHSS – 7, балл по mRS – 3, балл по шкале оценки мобильности Ривермид – 7, балл по шкале оценки активности жизнедеятельности Бартел – 60.

Клинический пример 2

Пациентка Л., 64 года. Поступила в ГКБ №31 в 15:00 14.08.2017. Жалобы при поступлении на слабость в правых конечностях, речевые нарушения.

Анамнез заболевания. Заболела остро в 14:00 14.08.2017, когда в метро почувствовала «перебои в работе сердца», слабость в правых конечностях. Вызванной бригадой скорой медицинской помощи доставлена в ГКБ №31.

Анамнез жизни. Гипертоническая болезнь много лет, адаптирована к АД 140/80 мм рт. ст., принимает эналаприл по 10 мг 2 раза в день. Периодически (1–2 раза в полгода) ощущает «перебои в работе сердца», к кардиологу не обращалась. В 1993 г. перенесла ИИ неизвестной локализации с полным восстановлением. Рекомендации по вторичной профилактике инсульта, данные при выписке, не выполняла.

Объективно при поступлении: состояние больной тяжелое, положение пассивное, телосложение нормостеническое, кожные покровы нормальной окраски, сухие, теплые на ощупь. При аускультации дыхание жесткое, проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. Частота дыхательных движений 19 в минуту. Аускультативно тоны сердца приглушены, аритмичные, шумы не выслушиваются.

Рис. 8. КТ ГМ при поступлении (до тромбоэкстракции).
Fig. 8. Brain CT scan at admission (before thrombectomy).

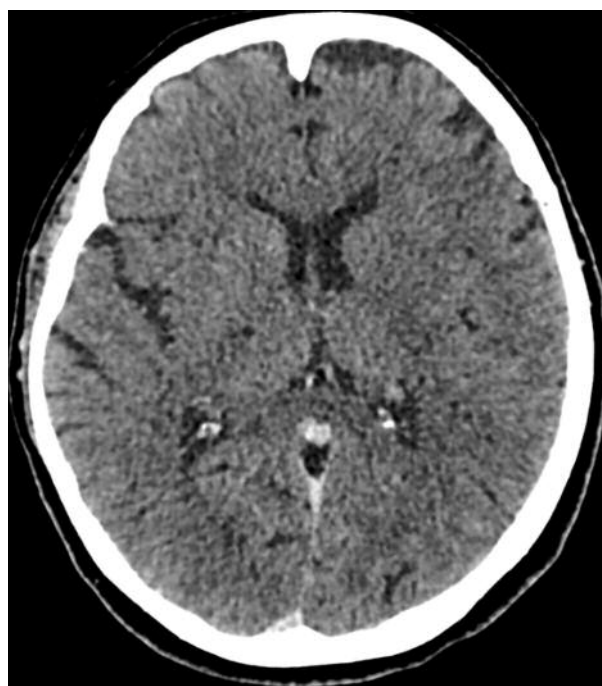


Рис. 9. КТ ГМ через 24 ч после тромбоэкстракции. Стрелкой указан ишемический лакунарный инфаркт в проекции базальных ядер слева (17 мм).
Fig. 9. Brain CT scan 24 hours after thrombectomy. Arrow points to ischemic lacunar infarction in the projection of basal ganglia at the left side (17 mm).



Рис. 10. КТ-ангиография интракраниальных сосудов (до тромбоэкстракции). Стрелкой указан тромб в сегменте М1 ЛСМА.
Fig. 10. CT angiography of intracranial vessels (before thrombectomy). Arrow points to a thromb in M1-segment of left middle cerebral artery.



ся, ЧСС 95 уд/мин, АД 190/95 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Мочеиспускание самостоятельное, безболезненное.

Неврологический статус при поступлении: сознание ясное, ориентирована в полном объеме, контактна. Менингеального синдрома нет. Поля зрения сохранены. Глазные яблоки по средней линии. Величина, форма зрачков нормальная, анизокории нет, фотореакции сохранены. Чувствительность на коже лица сохранна. Сглажена правая носогубная складка, язык девирует вправо, глотание не нарушено, глоточный рефлекс сохранен. Снижение мышечной силы в правых конечностях до 4 баллов. Мышечный тонус в правых руке и ноге снижен, сухожильные рефлексы снижены справа, симптом Бабинского справа. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно левыми конечностями, правыми – в рамках пареза. Чувствительность сохранна. Тазовые функции не нарушены. Балл по шкале комы Глазго – 15, балл по NIHSS – 3.

Ухудшение состояния пациентки во время осмотра в 15:15: появились грубая сенсомоторная афазия, правосторонняя гемипарез, правосторонняя гемипарез, нараст правосторонний гемипарез до плегии, углубился расстройство сознания до глубокого оглушения. Балл по шкале комы Глазго – 11, балл по NIHSS – 25.

КТ ГМ в 15:20 14.08.2017 (рис. 8): КТ-признаки тромба (атеросклеротической бляшки?) в М1-сегменте ЛСМА. КТ-признаки умеренных инволютивных изменений ГМ. По шкале ASPECTS – 9 баллов.

КТ-ангиография интракраниальных сосудов в 15:30 14.08.2017 (рис. 9): окклюзия ЛСМА в сегменте М1.

Электрокардиография: ЧСС 98 уд/мин. Ритм неправильный. Фибрилляция предсердий, тахисистолическая форма. Горизонтальное положение электрической оси сердца.

Общий анализ крови, биохимический анализ сыворотки крови и общий анализ мочи без особенностей, глюкоза крови – 5,2 ммоль/л; международное нормализованное отношение 1,01; активированное частичное тромбопластиновое время 25,1 с; тромбоциты 168×10^9 /л.

Проведение системной тромболитической терапии не показано в связи с тяжестью ИИ (балл по NIHSS – 25)

В 16:00 пациентка доставлена в рентгенооперационную. Проведена прямая рентгенконтрастная церебральная ангиография в 16:00–16:15 14.08.2017 (рис. 10): под местной анестезией выполнена пункция правой общей бедренной артерии, установлен интродьюсер, выполнена церебральная ангиография. Выявлена окклюзия ЛСМА в сегменте М1. По шкале оценки коллатерального кровотока ACG – 2 балла, по

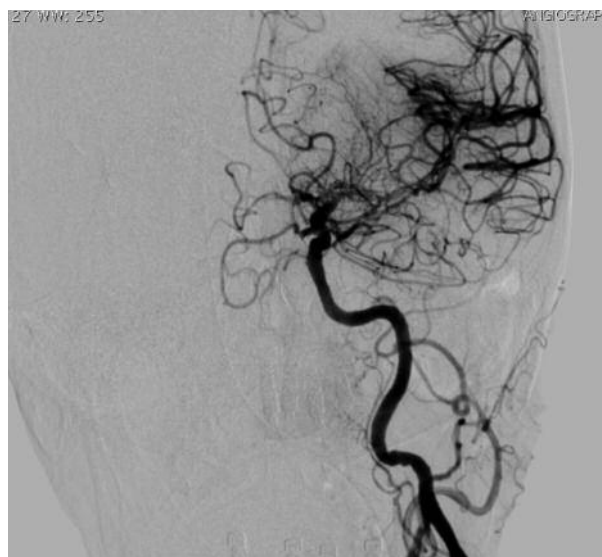
Рис. 11. Церебральная ангиография до тромбозэкстракции. Стрелкой указан уровень окклюзии (ЛВСА на уровне бифуркации передней и средней мозговой артерий, сегмент C1A).

Fig. 11. Cerebral angiography before thrombectomy. Arrow points to the level of occlusion (left internal carotid artery at the level of bifurcation of anterior and middle cerebral artery, C1A segment).



Рис. 12. Церебральная ангиография после тромбозэкстракции. Восстановление кровотока по ЛВСА, контрастирование передней и средней мозговых артерий.

Fig. 12. Cerebral angiography after thrombectomy. Blood flow recovery in left internal carotid artery, contrast enhancement of anterior and middle cerebral arteries.



шкале оценки окклюзионного поражения артерии AOL – 0 баллов. Для выполнения тромбозэкстракции пациентка переведена на ИВЛ с целью проведения общего наркоза.

Протокол тромбозэкстракции в 16:15–17:45 14.08.2017: гайд-катетер установлен в ЛВСА. Микрокатетер с микропроводником проведен за зону окклюзии. Через микрокатетер проведен стент-ретривер Trevo. Экспозиция 3 мин. Двукратная стент-ассистированная тромбозэктомия (16–50 – без эффекта и 17–23 – удалены красные тромботические массы). На контрольной ангиографии восстановление кровотока в ЛСМА – mTICI III (рис. 11). Пункционное отверстие общей бедренной артерии закрыто устройством AngioSeal.

Рис. 13. Интраоперационный красный тромб, окраска гематоксилин-эозином.

Fig. 13. Perioperative red thromb, hematoxylin and eosin staining.

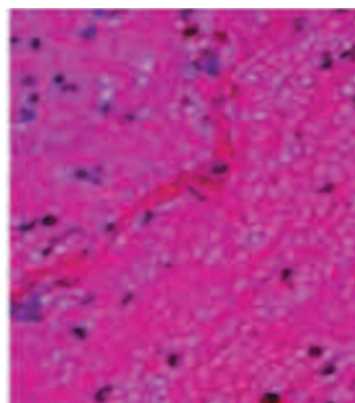
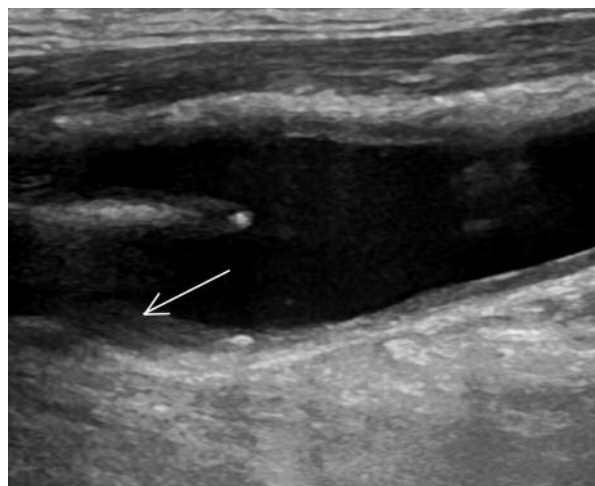


Рис. 14. Ультразвуковая картина ЛВСА. Стрелкой указан нестенозирующий атеросклероз в ВСА слева.

Fig. 14. Left internal carotid artery ultrasound. Arrow points to non-stenotic atherosclerosis in left arteria carotis interna.



При патогистологическом исследовании интраоперационного материала (рис. 12): макроскопическое описание – тромботические массы размерами 0,4×0,15×0,25 см; микроскопическое исследование (окраска гематоксилином и эозином) – красный тромб, по плотности – рыхлый, представленный большим количеством эритроцитов, тромбоцитов и небольшим количеством сегментоядерных нейтрофилов. Имеются фибриновые включения. В препарате обнаружены клетки эндотелия и единичные миоциты, что говорит о сердечной природе тромба.

Пациентка переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии для больных с ОНМК в 18:00 в условиях ИВЛ, состояние тяжелое. Параметры контроля: АД 145/85 мм рт. ст., ЧСС 100 уд/мин, SaO₂ 99%.

Через 5 ч после тромбозэкстракции, в 00:00 15.08.2017, произведена экстубация трахеи. В неврологическом статусе сохраняются элементы сенсомоторной афазии, сглаженность правой носогубной складки, девиация языка вправо, правосторонняя гемипарезия. Наросла сила в правых конечностях до 4–5 баллов. Балл по NIHSS – 6.

Через 24 ч от начала заболевания, в 15:00 15.08.2017, в неврологическом статусе сохраняются элементы моторной афазии, сглаженность правой носогубной складки. Снижение силы в правой руке до пронационного феномена, в правой ноге – до 4–5 баллов. Балл по NIHSS – 2, балл по mRS – 2.

При КТ-исследовании ГМ, выполненном через 24 ч после тромбоэкстракции, в 18:00 15.11.2017 (рис. 13): КТ-признаки ишемического инфаркта в проекции базальных ядер слева (17 мм); по шкале ASPECTS – 9 баллов.

Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (рис. 14): эхопризнаки нестенозирующего атеросклероза брахиоцефальных артерий на экстракраниальном уровне.

Эхокардиография: фибрилляция предсердий, тахисистолия, уплотнение аорты, створок аортального и митрального клапанов. Расширение левого (4,2 см) предсердия. Зон нарушенной локальной сократимости не выявлено. Фракция выброса 54%.

С учетом данных анамнеза и инструментальных методов исследования (нестенозирующий атеросклероз ВСА, наличие кардиального источника эмболии, а именно фибрилляции предсердий), наличия очага ишемии более 1,5 см по данным КТ-исследования ГМ, у пациентки был диагностирован кардиоэмболический патогенетический вариант ИИ по критериям TOAST. Таким образом, у пациентки имеет место диагноз:

- Основной: повторный ИИ в бассейне ЛСМА от 14.08.2017, кардиоэмболический патогенетический вариант. Последствия перенесенного ИИ неуточненной локализации от 1993 г.
- Фон: атеросклероз сосудов ГМ. Гипертоническая болезнь 3-й степени III стадии, риск 4. Нарушения ритма сердца: пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, пароксизм от 14.08.2017.

При выписке из стационара (через 15 дней от начала заболевания) в неврологическом статусе сохраняются: элементы моторной афазии, сглаженность правой носогубной складки, девиация языка вправо, пронаторный феномен в правой руке. Балл по NIHSS – 2, балл по mRS – 2, балл по шкале оценки мобильности Ривермид – 14, балл по шкале активности жизнедеятельности Бартел – 90.

Через 6 мес после тромбоэкстракции (14.02.2018): балл по NIHSS – 1, балл по mRS – 2, балл по шкале оценки мобильности Ривермид – 14, балл по шкале активности жизнедеятельности Бартел – 100.

Обсуждение

В настоящее время существуют следующие методы лечения ИИ в остром периоде с классом доказательности I, уровнем А: внутривенная тромболитическая терапия и тромбоэкстракция [9]. На положительный эффект внутривенной тромболитической терапии влияют калибр окклюзированной церебральной артерии и протяженность тромба (чем дистальнее сегмент и меньше протяженность тромба, тем выше процент вероятности успешной реканализации) [4, 10]. Эндоваскулярные методы лечения долгое время включали в себя селективный внутриартериальный тромболизис, при котором катетер вводится непосредственно в зону локализации тромба. Впервые в Российской Федерации селективный внутриартериальный тромболизис был применен в клинике НИИ инсульта Российского государственного медицинского университета на базе ГКБ №31 в 2006 г. В 2015 г. «New England Journal of Medicine» опубликовал результаты 5 крупнейших мировых клинических исследований, доказавших эффективность механической тромбоэкстракции, – MRCLEAN, EXTEND-IA, ESCAPE, SWIFT-PRIME, REVASCAT [7]. Главное преимущество тромбоэкстракции – это расширение временного интервала до 6 ч у пациентов с ИИ в каротидном бассейне, а в крупных мировых исследованиях достигает даже 12 ч, что превышает «терапевтическое окно» системной тромболитической терапии. В 2017 г. в исследовании DAWN при использовании КТ/МР-перфузионных программ для оценки зоны «пенумбры» «терапевтическое окно» для эндоваскулярного лечения было расширено с 6 до 24 ч. Результаты данного исследования выявили также преимущество тромбоэк-

тракции в сравнении с базисной терапией за пределами 6-часового терапевтического окна [11]. В настоящее время для эндоваскулярного лечения ИИ применяются два метода: катетерная тромбаспирация и ретракция тромба при помощи стент-ретривера либо комбинация этих методов [12]. После широкого распространения метода эндоваскулярного лечения ИИ в клиническую практику возникает интерес к изучению удаленных тромбов из церебральных артерий. Исследование D. Liebeskind и соавт. говорит о связи между симптомом гиперденсивной артерии по данным КТ ГМ при поступлении и наличием красного, богатого эритроцитами, тромба [13]. В исследовании Т. Hashimoto и соавт. показана взаимосвязь между структурой тромба и эффективностью тромбоэкстракции. Так, тромбы, богатые эритроцитами (красные), были связаны с успешной реперфузией после тромбоэкстракции (балл по модифицированной шкале восстановления перфузии при ИИ mTICI 2b–3), а тромбы с атероматозными включениями (белые) – соответственно, с менее хорошими результатами реперфузии (балл по модифицированной шкале восстановления перфузии при ИИ mTICI 0–2a) [8].

В данном клиническом наблюдении представлено описание двух пациентов с ИИ в бассейне ЛСМА, атеротромботическим и кардиоэмболическим патогенетическими вариантами, которым была выполнена процедура тромбоэкстракции с последующим патогистологическим исследованием удаленных тромбов. Данные пациенты были сопоставимы по основным критериям: по возрасту, тяжести инсульта, времени от начала заболевания до поступления в стационар, наличию инсульта в анамнезе. Представленный нами клинический случай продемонстрировал высокую клиническую (уменьшение балла по NIHSS с 25 при поступлении до 2 при выписке) и ангиографическую (балл по модифицированной шкале восстановления перфузии при ИИ mTICI-3) эффективность тромбоэкстракции у пациентки с кардиоэмболическим патогенетическим вариантом (диагностированным по критериям TOAST и подтвержденным патогистологическим исследованием интраоперационного материала) по сравнению с пациентом с ИИ в бассейне ЛСМА, атеротромботическим патогенетическим вариантом (уменьшение балла по NIHSS с 22 при поступлении до 7 при выписке, балл по модифицированной шкале восстановления перфузии при ИИ mTICI 2b).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Стаховская Л.В., Клочихина О.А. Характеристика основных типов инсульта в России по данным территориально-популяционного регистра 2009–2013 гг. Consilium Medicum. 2015; 17 (9): 8–11.
[Stakhovskaia L.V., Klochikhina O.A. Characteristics of the main types of stroke in Russia (according to the population-based stroke register 2009–2013). Consilium Medicum. 2015; 17 (9): 8–11]
2. Савелло А.В., Вознюк И.А., Свистов Д.В. Эндоваскулярное лечение ишемического инсульта в остром периоде. Клинические рекомендации. СПб., 2015; с. 11–24.
[Savello A.V., Voznyuk I.A., Svistov D.V. Intravascular treatment of ischemic stroke in the acute period. Clinical recommendations. Saint Petersburg, 2015; p. 11–24 (in Russian).]
3. Шамалов Н.А., Анисимов К.В., Кустова М.А. и др. Тромболитическая терапия при ишемическом инсульте: предикторы безопасности и эффективности. Фарматека. 2014; 19: 30–5.
[Shamalov N.A., Anisimov K.V., Kustova M.A. et al. Tromboliticheskaia terapiia pri ishemicheskom insul'te: prediktory bezopasnosti i effektivnosti. Farmateka. 2014; 19: 30–5 (in Russian).]
4. Шамалов Н.А., Анисимов К.В., Кустова М.А. и др. Факторы, влияющие на эффективность и безопасность системного тромболизиса у пациентов с ишемическим инсультом. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014; 3: 61–8.
[Shamalov N.A., Anisimov K.V., Kustova M.A. et al. Faktory, vliiaushchie na effektivnost' i bezopasnost' sistemnogo trombolizisa u patsientov s ishemicheskim insul'tom. Nevrologia, neiropsikhiatriia, psikhosomatika. 2014; 3: 61–8 (in Russian).]

5. Сковцова В.И., Голухов Г.Н., Вольнский Ю.Д. и др. Высокая эффективность селективного внутриартериального тромболиза при лечении ишемического инсульта у больных с окклюзией артерий крупного калибра. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2006; 12: 32–40.
[Skvortsova V.I., Golukhov G.N., Volynskii Yu.D. et al. Vysokaia effektivnost' selektivnogo vnutriarterial'nogo trombolizatsii pri lechenii ishemicheskogo insul'ta u bol'nykh s okkluziei arterii krupnogo kalibra. Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova. 2006; 12: 32–40 (in Russian).]
6. Lisboa RC, Jovanovic BD, Alberts MJ. Analysis of the safety and efficacy of intra-arterial thrombolytic therapy in ischemic stroke. Stroke 2002; 33: 2866–71.
7. Лайпанова Л.Р., Златовратский А.Г., Лукьянов А.Л. и др. Случай успешной реканализации при сочетанном применении внутривенной тромболитической терапии и тромбэкстракции. Фарматека. 2018; с. 57–61.
[Laipanova L.R., Zlatovratskii A.G., Luk'ianov A.L. et al. Sluchai uspezhnoi rekanalizatsii pri sochetannom primenenii vnutrivvennoi tromboliticheskoi terapii i tromboekstraksii. Farmateka. 2018; p. 57–61 (in Russian).]
8. Hashimoto T, Hayakawa M, Funatsu N et al. Histopathologic Analysis of Retrieved Thrombi Associated With Successful Reperfusion After Acute Stroke Thrombectomy. Stroke 2016; 47: 3035–37.
9. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. Stroke 2018; 49: 46–99.
10. Riedel CH, Zimmermann P, Jensen-Kondering U et al. The importance of size: successful recanalization by intravenous thrombolysis in acute anterior stroke depends on thrombus length. Stroke 2011; 42 (6): 1775–7.
11. Jovin TG, Saver JL, Ribo M et al. Diffusion-weighted imaging or computerized tomography perfusion assessment with clinical mismatch in the triage of wake up and late presenting strokes undergoing neurointervention with Trevo (DAWN) trial methods. J Stroke 2017; 12 (6): 641–52.
12. Аналеев А.И., Семитко С.П. Эндоваскулярное лечение ишемического инсульта: история развития и первый опыт. Consilium Medicum. 2017; 19 (1): 36–41.
[Analeev A.I., Semitko S.P. Endovascular treatment of ischemic stroke: the history of development and first experience. Consilium Medicum. 2017; 19 (1): 36–41 (in Russian).]
13. Liebeskind DS, Sanossian N, Yong WH et al. CT and MRI early vessel signs reflect clot composition in acute stroke. Stroke 2011; 42: 1237–43.
14. Turk AS, Spiotta A, Frei D et al. Initial clinical experience with the ADAPT technique: a direct aspiration first pass technique for stroke thrombectomy. J Neurointerv Surg 2014; 6 (3): 231–7.
15. Laperque B, Blanc R, Gory B et al. Effect of Endovascular Contact Aspiration vs Stent Retriever on Revascularization in Patients With Acute Ischemic Stroke and Large Vessel Occlusion: The ASTER Randomized Clinical Trial. JAMA 2017; 318 (5): 443–52.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Лайпанова Людмила Руслановна – аспирант каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», врач-невролог отделения реанимации и интенсивной терапии для больных с острым нарушением мозгового кровообращения ГБУЗ ГКБ №31. E-mail: Mizheva54@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5871-6648>

Хасанова Лиана Тембуровна – врач-невролог, врач-анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии для больных с острым нарушением мозгового кровообращения ГБУЗ ГКБ №31, ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: kabarda_89@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5617-4497>

Киселева Татьяна Владимировна – ординатор каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9323-9560>

Златовратский Антон Григорьевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. НИИ клинической хирургии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», зав. отд-нием рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГБУЗ ГКБ №31, врач высшей квалификационной категории. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2439-3104>

Лукьянов Андрей Львович – канд. мед. наук, ассистент каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», зав. отд-нием реанимации и интенсивной терапии для больных с острым нарушением мозгового кровообращения ГБУЗ ГКБ №31. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9306-3016>

Михалева Людмила Михайловна – д-р мед. наук, проф. каф. патологической анатомии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), зав. патологоанатомическим отд-нием ГБУЗ ГКБ №31, врач высшей квалификационной категории. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>

Шамалов Николай Анатольевич – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», дир. ФГБУ ФЦЦПИ. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6250-0762>

Liudmila R. Laypanova – Graduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University, City Clinical Hospital №31. E-mail: Mizheva54@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5871-6648>

Liana T. Khasanova – neurologist, City Clinical Hospital №31, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: kabarda_89@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5617-4497>

Tatiana V. Kiseleva – Medical Resident, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9323-9560>

Anton G. Zlatovratsky – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University, City Clinical Hospital №31. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2439-3104>

Andrei L. Lukyanov – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University, City Clinical Hospital №31. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9306-3016>

Liudmila M. Mikhaleva – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), City Clinical Hospital №31. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>

Nikolai A. Shamalov – D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University, Federal Center for Cerebrovascular Pathology and Stroke. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6250-0762>

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.08.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 31.10.2019

Современные возможности улучшения восстановительного потенциала у пожилых пациентов после ишемического инсульта

В.Н. Шишкова^{✉1,2}, А.Ю. Ременник¹, Е.И. Керимова¹

¹ГБУЗ «Центр патологии речи и нейрореабилитации» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

[✉]veronika-1306@mail.ru

Аннотация

Цель. Целью настоящего открытого рандомизированного контролируемого исследования являлось изучение динамики концентрации цилиарного нейротрофического фактора (CNTF) у пожилых пациентов, перенесших первый ишемический инсульт, на фоне применения препарата Милдронат® в дозировке 1000 мг/сут в дополнение к стандартному курсу нейрореабилитационных мероприятий.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 60 пациентов (30 мужчин и 30 женщин) в возрасте от 60 до 85 лет, на момент развития первого ишемического инсульта проходивших в 2015–2016 гг. реабилитацию в стационарных отделениях с круглосуточным пребыванием в ГБУЗ «Центр патологии речи и нейрореабилитации». Все больные получали базовую терапию (антигипертензивную, гиполипидемическую, антиагрегантную, гипогликемическую и т.д.) и посещали занятия с нейродефектологами и нейропсихологами. Все включенные в исследование пациенты были рандомизированы в группы: 1-ю (n=30), в которой пациентом в комплекс нейрореабилитации включен Милдронат® в капсулах по 500 мг 2 раза в день на протяжении 45 дней; 2-ю (n=30) – группу, в которой Милдронат® не применялся. Определение CNTF в плазме проводилось двукратно у каждого включенного в исследование пациента с помощью наборов Human CNTF Quantikine ELISA Kit (R&D Systems, Inc.) на микропланшетном фотометре III поколения «Ридер Униплан-9213» (ЗАО «Пикон», Россия).

Результаты. В ходе лечения концентрация CNTF в группе пациентов, получавших препарат Милдронат® в дозе 1000 мг/сут, достоверно увеличилась и на момент окончания наблюдения составила 7,6 (6,1; 8,4) пг/мл, в контрольной группе произошло снижение концентрации CNTF до 5,6 (4,8; 6,5) пг/мл, эти изменения также носили достоверный характер ($p<0,04$). При сравнении результатов измерения CNTF в обеих группах после лечения выявлена значимая разница в концентрации ($p<0,02$), что может говорить о достоверном влиянии терапии Милдронатом в 1-й группе на уровень CNTF.

Выводы. На основании проведенного открытого рандомизированного контролируемого исследования можно сделать вывод о клинической эффективности применения препарата Милдронат® в суточной дозе 1000 мг в дополнение к стандартному курсу нейрореабилитационных мероприятий у пожилых пациентов, перенесших первый ишемический инсульт, что приводит к достоверному увеличению маркера нейропластичности CNTF, давая возможность создать более эффективные условия реабилитации.

Ключевые слова: ишемический инсульт, реабилитация, пожилой пациент, Милдронат, CNTF.

Для цитирования: Шишкова В.Н., Ременник А.Ю., Керимова Е.И. Современные возможности улучшения восстановительного потенциала у пожилых пациентов после ишемического инсульта. Consilium Medicum. 2019; 21 (9): 24–28. DOI: 10.26442/20751753.2019.9.190579

Original Article

Current opportunities for improving recovery potential in elderly patients after ischemic stroke

Veronika N. Shishkova^{✉1,2}, Alla Iu. Remennik¹, Elena I. Kerimova¹

¹Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation, Moscow, Russia;

²Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

[✉]veronika-1306@mail.ru

Abstract

Aim. The aim of this open randomized controlled trial was to study the dynamics of the ciliary neurotrophic factor (CNTF) concentration in elderly patients with the first ischemic stroke under the use of Mildronate® 1000 mg per day in combination with the standard course of neurorehabilitation.

Materials and methods. The study included 60 patients (30 men and 30 women) aged 60 to 85 years with the first ischemic stroke who received inpatient rehabilitation with a round-the-clock care in Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation in 2015–2016. All patients received the basic treatment (antihypertensive, lipid-lowering, antiplatelet, hypoglycemic drugs, etc.) and attended classes with neurodefectologists and neuropsychologists. All patients included in the study were randomized to receive Mildronate® in capsules 500 mg twice a day for 45 days in combination with neurorehabilitation (group 1, n=30) or only neurorehabilitation (group 2, n=30). Plasma CNTF was measured twice in each patient included in the study with the Human CNTF Quantikine ELISA Kit (R&D Systems, Inc.) at a third-generation microplate photometer Reader Uniplan-9213 (Pikon, Russia).

Results. Over treatment, the CNTF concentration increased significantly in the group of patients who received Mildronate® 1000 mg/day and at the end of follow-up it was 7.6 (6.1; 8.4) pg/ml, while in the control group there was a significant decrease in the CNTF concentration to 5.6 (4.8; 6.5) pg/ml ($p<0.04$). Comparing the results of CNTF measuring after treatment showed a significant difference in its concentrations between groups ($p<0.02$), which can indicate a significant effect of Mildronate® on the CNTF level in group 1.

Conclusions. Based on data of the open randomized controlled trial, we can conclude the clinical efficacy of the use of Mildronate® in a daily dose of 1000 mg in combination with the standard course of neurorehabilitation in elderly patients with the first ischemic stroke, which leads to a significant increase in the marker of neuroplasticity CNTF and contributes more effective rehabilitation.

Key words: ischemic stroke, rehabilitation, elderly patients, Mildronate, CNTF.

For citation: Shishkova V.N., Remennik A.Iu., Kerimova E.I. Current opportunities for improving recovery potential in elderly patients after ischemic stroke. Consilium Medicum. 2019; 21 (9): 24–28. DOI: 10.26442/20751753.2019.9.190579

Тенденция к глобальному демографическому старению населения в большинстве развитых стран мира появилась еще в середине прошлого столетия. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) показателем состояния демографического старения населения в стране является процент лиц старше 65 лет. Так, государство, где доля лиц старше 65 лет составляет до

4%, характеризует страну с молодым населением в целом. Если пожилых людей в стране от 4 до 7%, это означает, что данная страна характеризуется зрелым демографическим возрастом и, если пожилых более 7%, страна подвержена демографическому старению. Сегодня в мире самая динамично увеличивающаяся возрастная группа – это те, кому за 80. Согласно расчетам экспертов ВОЗ в середине

настоящего столетия более 20% всех пожилых людей будут в возрасте старше 80 лет. Такое распределение возрастных групп в составе населения стран уже сейчас имеет большое значение и сказывается на всех сферах повседневной жизни. В настоящее время в Российской Федерации доля людей пожилого возраста приблизилась к показателям стран Западной Европы и США и составляет около 30 млн, т.е. является 1/5 частью всего населения страны. Учитывая прогнозы экспертов, считающих, что к 2031 г. численность пожилых людей в РФ составит 42,3 млн (а это уже 28,7% от всего населения), можно констатировать, что процессы демографического старения населения в нашей стране только набирают обороты [1]. Таким образом, мы входим в эпоху долгожителей, когда активность любого рода – от трудовой, интеллектуальной и социальной до политической – будет осуществляться в основном лицами, перешагнувшими порог «среднего и пожилого возраста», что не может не вносить определенные коррективы в систему подходов ко многим рутинным клиническим ситуациям.

Известно, что показатели здоровья ухудшаются с возрастом, почти 80% лиц пожилого и старческого возраста страдают множественной хронической патологией. В среднем у одного пациента старше 60 лет обнаруживается более 5 хронических заболеваний [2]. По-прежнему ведущими в структуре заболеваемости людей старшего возраста остаются сердечно-сосудистые, цереброваскулярные (ЦВЗ) и метаболические заболевания. Пожилой возраст также ассоциируется со снижением памяти и других когнитивных способностей. В процессе старения головной мозг претерпевает ряд закономерных инволютивных изменений, результатом которых становится ослабление концентрации внимания и оперативной памяти [3]. Помимо физиологических изменений старение часто сопровождается хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями и ЦВЗ, которые приводят к более выраженным когнитивным расстройствам, что является важной медико-социальной проблемой, обусловленной прогрессирующим развитием когнитивных и двигательных нарушений [4]. Так, согласно данным ВОЗ, среди людей старше 60 лет от 5 до 8 человек из 100 страдают деменцией. В России насчитывается не менее 1,5 млн человек, страдающих хроническими формами ЦВЗ с исходом в сосудистую деменцию [3, 4].

С другой стороны, демографическое старение является закономерным итогом увеличения продолжительности жизни населения и улучшения качества оказываемой медицинской помощи, в том числе и за счет достижений в фармакологии. Разумное назначение современных лекарственных средств пожилым людям способствует улучшению качества их жизни, предотвращает развитие некоторых заболеваний и осложнений [2].

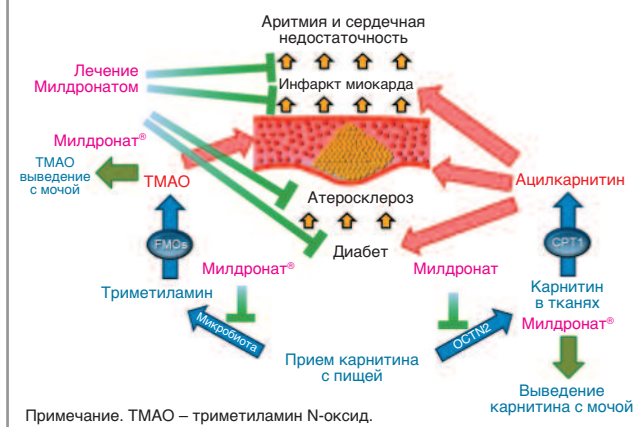
Особое место в лечении ЦВЗ занимает нейропротекторная терапия, под которой понимают оптимальную стратегию лечения, способствующую защите нейронов от гибели. Концепция нейропластичности имеет ключевое значение для понимания нейропротекторной функции и закономерностей формирования патологического процесса в нейронах, а также динамики и прогноза восстановления утраченных функций, что влечет за собой оптимизацию терапии. Нейропластичность – это способность нервной системы в ответ на эндогенные и экзогенные изменения адаптироваться путем оптимальной структурно-функциональной перестройки, т.е. возможность нейронов изменять свои функции, химический профиль (количество и типы продуцируемых нейротрансмиттеров) или структуру. Нейропластичность может реализовываться на различных уровнях, например, молекулярном, синаптическом, нейрональном, а также на уровне модуля (локальная нейронная сеть) и мультимодульном (отдел мозга или мозг в целом) [5]. Вопрос регуляции и гомеостаза в центральной

нервной системе (ЦНС) изучен достаточно подробно. Развитие мозга, формирование его структур и организация различных форм поведения находятся под постоянным контролем регуляторных факторов. Важную роль в поддержании и регуляции функциональной целостности нервной системы играют нейротрофические факторы, или нейротрофины (НТФ) [5].

НТФ относятся к физиологически активным полипептидам, их способность влиять на рост и дифференцировку нервных клеток, а также стимулировать синтез других физиологически активных веществ лежит в основе регуляции развивающегося мозга, а также определяет адаптивную роль НТФ в формировании пластичности зрелого мозга. Не менее значимой считается их роль в предотвращении гибели нейронов, вызываемой различными причинами. Естественной защитной реакцией мозга в первые минуты повреждения является синтез НТФ и рецепторов к ним. В условиях ишемии НТФ оказывают влияние и на выживаемость нейронов, и на состояние их энергетического метаболизма и белкового синтеза, и, наоборот, снижение количества НТФ способствует некрозу нервных клеток и ускоряет процессы апоптоза [4, 5]. Цилиарный нейротрофический фактор (CNTF) относится к семейству нейропептических цитокинов, первоначально идентифицирован как трофический фактор парасимпатических нейронов [5, 6]. CNTF рассматривается как ключевой фактор дифференцировки для развивающихся нейронов и глиальных клеток. Также известно, что CNTF является молекулой, определяемой при любом повреждении ЦНС и обеспечивающей поврежденным нейронам трофическую поддержку и выживание [6]. Исследования *in vitro* показали стимулирующую активность CNTF по отношению к нейронам сенсорных (заднеркорешковых) ганглиев, мотонейронам и симпатическим нейронам [7]. Известно, что CNTF также играет роль в дифференцировке глиальных клеток, а высокие концентрации CNTF могут индуцировать процесс апоптоза, предотвращая тем самым бесконтрольное деление клеток [6]. Все это делает перспективным применение при различных повреждениях ЦНС препаратов с поливалентным влиянием на патогенез ишемических повреждений, в том числе с доказанным антигипоксическим, антиишемическим, антиоксидантным и нейротрофическим эффектами, возможной стимуляцией выработки CNTF.

Сегодня в клинической практике широко применяются парциальные ингибиторы β -окисления жирных кислот (pFOX – partial fatty acid oxidation inhibitors). Это препараты, повышающие эффективность использования кислорода, переключающие метаболизм на более экономные пути, которые защищают ткани от последствий окислительного стресса при реперфузии, также могут обладать антиишемическим эффектом за счет влияния на обменные процессы в самих клетках [8]. Уникальным представителем данной группы является препарат Милдронат® (мельдоний, «Гриндекс», Латвия), обладающий комплексным действием, чей механизм связан с влиянием на базисные звенья патогенеза ишемического повреждения клеток. Изучению различных эффектов Милдроната посвящено множество клинических исследований, соответствующих современным критериям доказательной медицины [9]. Милдронат® является ведущим кардиометаболическим препаратом, применение которого может снизить лекарственную нагрузку на пациента, так как его комплексное действие на патогенез ишемических повреждений может заменить назначение нескольких препаратов, таких как антиоксиданты или антигипоксанты или другие pFOX, и не приводит к развитию межлекарственных взаимодействий [9]. Итоговый вывод из большого числа исследований заключается в том, что Милдронат® в терапии пациентов с различными сосудистыми заболеваниями способствует адаптации клеточного метаболизма к ишемическим нарушениям, сниже-

Рис. 1. Современные представления о механизме действия и клинических эффектах Милдроната [9].
Fig. 1. Current view on the mechanism of action and clinical effects of Mildronate® [9].

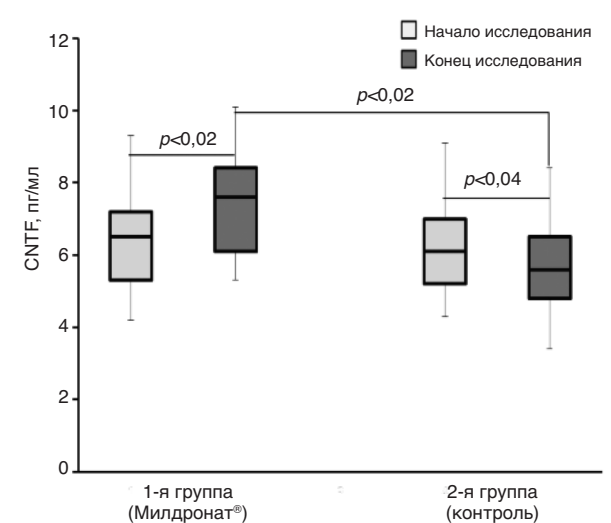


нию периферического сосудистого сопротивления, улучшению микроциркуляции без синдрома обкрадывания, а также реологических свойств крови, обладает положительными эффектами на углеводный и липидный метаболизм, инсулинорезистентность, значительно улучшает качество жизни коморбидных пациентов (рис. 1) [9]. Также хорошо зарекомендовал себя Милдронат® и у пациентов с ишемическими повреждениями ЦНС. Наибольшее количество исследований и публикаций посвящено результатам лечения Милдронатом ишемических поражений мозга, которые дополняют наши знания о комплексном действии Милдроната на ряд патогенетических факторов, вызывающих повреждение ЦНС. Можно выделить 2 основных пути влияния Милдроната на нервную систему, которые реализуются несколькими параллельно развивающимися эффектами:

1. Системное метаболическое и антиишемическое действие, в результате которого улучшается кровоснабжение мозга и предотвращается влияние факторов риска заболеваний ЦНС.
2. Непосредственное действие Милдроната на ЦНС: влияние на нейронный метаболизм на уровне митохондрий, утилизацию аденозинтрифосфата, окисление липидов и захват глюкозы; нейропротективное действие за счет снижения образования свободных радикалов, нормализация экспрессии белков, задействованных в процессах нейродегенерации, воспаления и апоптоза; потенцирование действия инсулина как нейропротектора; улучшение состояния гематоэнцефалического барьера, холинергическое влияние в ЦНС через активацию ацетилхолиновых рецепторов, благодаря чему препарат был включен в 2019 г. во 2-е издание клинического справочника по нейропротекции издательства «Springer Science» [10].

Таким образом, механизм действия Милдроната определяет многообразие его фармакологических эффектов при патологии ЦНС, особенно сосудистого или метаболического характера (инсульт, хроническая ишемия мозга, периферические диабетические нейропатии, токсическое поражение нервов). Отмечаются такие положительные эффекты терапии Милдронатом, как: улучшение памяти и других когнитивных функций, повышение умственной и физической работоспособности, уменьшение симптомов психического и физического перенапряжения, характерно также тонизирующее действие на ЦНС, устранение функциональных нарушений соматической и вегетативной нервной системы у больных хроническим алкоголизмом при синдроме абстиненции [11–18]. По мнению авторов многих исследований, клиническая эффективность Милдроната также может быть сопряжена со стимулированием выработки НТФ, однако подобные исследования еще не проводились [12–15].

Рис. 2. Динамика изменения концентрации CNTF в группе, получавшей терапию Милдронатом, и в контрольной группе (пг/мл).
Fig. 2. Dynamics of the CNTF concentration in the group treated with Mildronate® and in the control group (pg/ml).



Таким образом, целью настоящего открытого рандомизированного контролируемого исследования являлось изучение динамики концентрации CNTF у пожилых пациентов, перенесших первый ишемический инсульт (ИИ), на фоне применения препарата Милдронат® в дозировке 1000 мг/сут в дополнение к стандартному курсу нейрореабилитационных мероприятий. Во время исследования проводился мониторинг побочных явлений.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 60 пациентов (30 мужчин и 30 женщин) в возрасте от 60 до 85 лет на момент развития первого ИИ, проходивших в 2015–2016 гг. реабилитацию в стационарных отделениях с круглосуточным пребыванием в ГБУЗ «Центр патологии речи и нейрореабилитации». Все больные получали базовую терапию (антигипертензивную, гиполипидемическую, антиагрегантную, гипогликемическую и т.д.) и посещали занятия с нейродефектологами и нейропсихологами.

Критерии включения пациентов в исследование:

- перенесенный первый ИИ в бассейне левой средней мозговой артерии;
 - диагноз ИИ, верифицированный данными магнитно-резонансной/компьютерной томографии головного мозга. Допускались наличие признаков хронической ишемии головного мозга, указания о возможном перенесении транзиторных ишемических атак;
 - госпитализация в период от 1 мес до 1 года после развития ИИ.
- Критерии исключения пациентов из исследования:
- повторный ИИ;
 - локализация очага не в доминантном полушарии головного мозга;
 - паренхиматозное либо субарахноидальное кровоизлияние;
 - эпилептический синдром в анамнезе или в структуре настоящего заболевания;
 - приверженность алкоголизации;
 - острые или хронические психиатрические заболевания;
 - установленная гиперчувствительность к мельдонию.

В отделении все больные наблюдались на протяжении всего периода реабилитации врачами: неврологом, терапевтом, психиатром, эндокринологом. Всем пациентам, включенным в исследование, выполнено обследование.

Антропометрические измерения:

- масса тела, рост, расчет индекса массы тела, измерение объема бедер, объема талии;
- электрокардиография в 12 стандартных отведениях;
- электроэнцефалография по стандартной методике для исключения эпилептических паттернов;
- магнитно-резонансная томография головного мозга для верификации очагового поражения головного мозга, анализа топики и размеров постинсультных изменений, наличия признаков хронической ишемии;
- проведено двукратное исследование в крови CNTF, в начале курса лечения и по его завершении.

Курс нейрореабилитационного лечения, включающий в себя комплексный междисциплинарный подход, составлял 45 дней для каждого пациента. Все больные ежедневно получали базовую медикаментозную терапию основных сердечно-сосудистых, эндокринных, неврологических и других сопутствующих заболеваний. Ежедневно проводились занятия лечебной физкультурой, массаж, физиопроцедуры, а также обязательные индивидуальные и групповые занятия с нейродефектологами и нейропсихологами.

Определение CNTF в плазме выполнялось двукратно у каждого включенного в исследование пациента с помощью наборов Human CNTF Quantikine ELISA Kit (R&D Systems, Inc.) на микропланшетном фотометре III поколения «Ридер Униплан-9213» (ЗАО «Пикон», Россия).

Включенные в исследование пациенты были рандомизированы в группы: 1-ю ($n=30$), в которой больным в комплекс нейрореабилитации включен Милдронат® в капсулах по 500 мг 2 раза в день на протяжении 45 дней; 2-ю ($n=30$) – группу, в которой Милдронат® не применялся.

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией, принятой в июне 1964 г. и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия), далее 2013 г. (Форталеза, Бразилия). От каждого пациента получено информированное согласие. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом.

Статистическая обработка результатов осуществлялась при помощи программы SPSS Statistics Version 20. Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75%. Достоверность различий оценивалась использованием критериев Манна-Уитни для независимых выборок и критерия Уилкоксона для парных случаев непараметрических распределений. Различия считались достоверными при значениях $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В исследовании приняли участие 60 больных (30 мужчин и 30 женщин), средний возраст пациентов в 1-й группе составил 66 (61; 72) лет ($n=30$), во 2-й – 66 (60; 79) лет ($n=30$). За время наблюдения ни один из пациентов не выбыл.

В конце исследования на фоне ежедневных индивидуальных и групповых занятий с нейродефектологами и нейропсихологами у всех пациентов отмечено улучшение состояния речи, однако более значимое улучшение состояния речевых функций произошло в группе, где в комплексную терапию был включен Милдронат® в дозе 1000 мг/сут. Необходимо заметить, что положительная динамика в группе получавших Милдронат® была наибольшая в категориях «выраженное улучшение» и «значительное улучшение» в отличие от группы без терапии Милдронатом, что подтверждает эффективность препарата в речевой реабилитации.

Оценка результатов реабилитационного процесса также проводилась в комплексе с количественным определением концентрации CNTF. Результаты изменения концентрации в крови CNTF в группах представлены на рис. 2. Как видно из представленных на нем данных, исходно 1 и 2-я группы по концентрации CNTF между собой достоверно не различались ($p > 0,05$), при этом концентрация CNTF в

1-й группе составляла 6,5 (5,3; 7,2) пг/мл, во 2-й – 6,1 (5,2; 7,0) пг/мл. В ходе лечения концентрация CNTF в 1-й группе достоверно увеличилась ($p<0,02$) и составила 7,6 (6,1; 8,4) пг/мл, во 2-й – произошло снижение концентрации CNTF до 5,6 (4,8; 6,5) пг/мл, эти изменения также носили достоверный характер ($p<0,04$). При сравнении результатов измерения CNTF в обеих группах после лечения выявлена значимая разница в концентрации ($p<0,02$), что может говорить о достоверном влиянии терапии Милдронатом в 1-й группе на уровень CNTF. На основании полученных данных можно предположить, что включение в терапию реабилитационного периода у пожилых пациентов после перенесенного первого ИИ препарата Милдронат® в дозе 1000 мг/сут на протяжении 45 дней позволяет поддерживать необходимый для успешного протекания процессов восстановления в ЦНС уровень концентрации маркера нейропластичности – CNTF. Подобный эффект воздействия на различные НТФ, в том числе и CNTF, сочетающийся с более успешным течением реабилитационного периода после ИИ, ранее также описан в клинических исследованиях [19–21]. Во время исследования нежелательных явлений, связанных с приемом препарата Милдронат®, не выявлено.

Таким образом, положительный опыт применения Милдроната у пациентов с различными проявлениями ЦВЗ, в том числе после перенесенного ИИ у пожилых больных, ранее показан в ряде клинических исследований [11–18]. Данные, полученные в настоящем исследовании, согласуются с результатами других наблюдений и открывают новые перспективы по улучшению реабилитационного прогноза у пожилых пациентов после перенесенного первого ИИ. На основании проведенного открытого рандомизированного контролируемого исследования можно сделать вывод о клинической эффективности применения Милдроната в суточной дозе 1000 мг в дополнение к стандартному курсу нейрореабилитационных мероприятий у пожилых пациентов, перенесших первый ИИ, что приводит к достоверному увеличению маркера нейропластичности CNTF, давая возможность создать более эффективные условия реабилитации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Гринин В.М., Шестемирова Э.И. Демографическое старение в России на современном этапе. Вестн. РАМН. 2015; 70 (3): 348–54.
- Grinin V.M., Shestemirova E.I. Demographic ageing in Russia in the modern stage. Vestn. RAMN. 2015; 70 (3): 348–54 (in Russian).]
- Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Клинические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019; 18 (1): 5–66.
- Oganov R.G., Simanenkova V.I., Bakulin I.G. et al. Comorbidity pathology in clinical practice. Algorithms of diagnosis and treatment. Clinical recommendations. Cardiovascular therapy and prophylaxis. 2019; 18 (1): 5–66 (in Russian).]
- Путилина М.В. Коморбидность у пациентов пожилого возраста. Журн. неврологии и психиатрии. 2016; 5: 106–11.
- Putilina M.V. Comorbidity in patients of old age. Zhurn. nevrologii i psikiatrii. 2016; 5: 106–11 (in Russian).]
- Гусев Е.И., Боголепова А.Н. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях. М.: МЕДпресс-информ, 2013.

- Gusev E.I., Bogolepova A.N. Cognitive impairment in cerebrovascular disease. Moscow: MEDpress-inform, 2013 (in Russian).]
- Гомазков О.А. Нейротрофические и ростовые факторы мозга: регуляторная специфика и терапевтический потенциал. Успехи физиол. наук. 2005; 36 (2): 1–25.
- Gomazkov O.A. Neurotrophic and growth factors of the brain: regulatory specificity and therapeutic potential. Uspekhi fiziologich. nauk. 2005; 36 (2): 1–25 (in Russian).]
- Leibinger M. Neuronal STAT3 activation is essential for CNTF- and inflammatory stimulation-induced CNS axon regeneration. Cell Death Dis 2013; 11: 10–8.
- MacLennan A.J., Devlin B.K., Neitzel K.L. et al. Regulation of ciliary neurotrophic factor receptor in sciatic motor neurons following axotomy. Neurosci 1999; 91: 1401–13.
- Шишкова В.Н. Коморбидность и полипрагмазия: фокус на цитопroteкцию. Consilium Medicum. 2016; 18 (12): 73–9.
- Shishkova V.N. Comorbidity and polypharmacy: focus on cytoprotection. Consilium Medicum. 2016; 18 (12): 73–9 (in Russian).]
- Шишкова В.Н. Рациональный подход к решению кардиометаболических проблем в терапии коморбидных пациентов. Врач. 2018; 11: 3–11.
- Shishkova V.N. Rational approach to the solution of cardiometabolic problems in therapy of comorbid patients. Vrach. 2018; 11: 3–11 (in Russian).]
- Kewal K. Jain. The handbook of neuroprotection. Second edition. New York: Springer Science & Business Media, 2019.
- Недогода С.В., Стаценко М.Е., Туркина С.В. и др. Влияние терапии милдронатом на когнитивные функции у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012; 11 (5): 33–8.
- Nedogoda S.V., Statsenko M.E., Turkina S.V. et al. Influence of meldonium therapy on cognitive functions in elderly patients with arterial hypertension. Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika. 2012; 11 (5): 33–8 (in Russian).]
- Домашенко М.А., Максимова М.Ю. Эффективность мeldonия при хронических формах нарушений мозгового кровообращения. Мед. совет. 2016; 11: 32–6.
- Domashenko M.A., Maksimova M.Yu. Effectiveness of meldonium in chronic forms of cerebral circulation disorders. Med. sovet. 2016; 11: 32–6 (in Russian).]
- Пизова Н.В. Опыт применения милдроната при цереброваскулярных заболеваниях. Мед. совет. 2015; 5: 14–7.
- Pizova N.V. Experience of meldonium application in cerebrovascular diseases. Med. sovet. 2015; 5: 14–7 (in Russian).]
- Kluza V., Isaievs S., Svirina D. et al. Neuroprotective properties of meldonium, a small molecule, in a rat model of Parkinson's disease. Int J Mol Sci 2010; 11: 4465–87.
- Klusa V., Beithner U., Pupure J. et al. Meldonium and its neuroregulatory mechanisms: targeting the mitochondria, neuroinflammation, and protein expression. Medicina (Kaunas) 2013; 49 (7): 301–9.
- Логина И.П., Калвинш И.Я. Милдронат в неврологии. Рига, 2012.
- Logina I.P., Kalvinsh I.Ya. Meldonium in Neurology. Riga, 2012 (in Russian).]
- Melone M., Cristo F.D., Digilio F.A. et al. Are mitochondria a possible therapeutic target in huntington's disease? J Neurol Neurosurg Psychiatr 2018; 89: A92.
- Шишкова В.Н., Зотова Л.И., Маликова Н.Г. Возможность повышения эффективности ранней комплексной реабилитации у пациентов с постинсультной афазией. Врач. 2018; 6: 39–44.
- Shishkova V.N., Zotova L.I., Maliukova N.G. Possibility of increasing the effectiveness of early complex rehabilitation in patients with poststroke aphasia. Vrach. 2018; 6: 39–44 (in Russian).]
- Шишкова В.Н., Зотова Л.И., Ременник А.Ю. и др. Динамика уровня цилиарного нейротрофического фактора у пациентов с постинсультной афазией и нарушениями углеводного обмена на фоне терапии. Обозрение психиатрии и мед. психологии им. В.М.Бехтерева. 2015; 4: 129–37.
- Shishkova V.N., Zotova L.I., Remennik A.Yu. et al. Dynamics of the level of the ciliary neurotrophic factor in patients with poststroke aphasia and disorders of carbohydrate metabolism during therapy. Obozrenie psikiatrii i med. psikhologii im. V.M.Bekhtereva. 2015; 4: 129–37 (in Russian).]
- Шишкова В.Н., Зотова Л.И., Маликова Н.Г. и др. Оценка влияния терапии церебролизином у пациентов с постинсультной афазией на уровень BDNF, в зависимости от наличия или отсутствия нарушения углеводного обмена. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2015; 115 (5): 58–63.
- Shishkova V.N., Zotova L.I., Maliukova N.G. et al. Assessment of the influence of tserebrolyzin therapy on patients with poststroke aphasia on the level of BDNF, depending on the presence or absence of carbohydrate metabolism disorders. Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova. 2015; 115 (5): 58–63 (in Russian).]
- Шишкова В.Н., Зотова Л.И., Ременник А.Ю., Керимова Е.И. Влияние Церебролизина на постинсультную афазию и уровень фактора роста нервов при нарушениях углеводного обмена. Неврология. Психиатрия. Доктор. Ру. 2015; 5–6: 25–30.
- Shishkova V.N., Zotova L.I., Remennik A.Yu., Kerimova E.I. Influence of Tserebrolyzin on poststroke aphasia and the level of the nerve growth factor in patients with carbohydrate metabolism disorders. Nevrologia. Psikiatriia. Doktor. Ru. 2015; 5–6: 25–30 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Шишкова Вероника Николаевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., врач-эндокринолог ГБУЗ ЦПРиН, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: veronika-1306@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1042-4275>

Ременник Алла Юрьевна – канд. мед. наук, зав. клин.-диагностической лаб. ГБУЗ ЦПРиН

Керимова Елена Ивановна – врач-лаборант ГБУЗ ЦПРиН

Veronika N. Shishkova – Cand. Sci. (Med.), Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: veronika-1306@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1042-4275>

Alla Yu. Remennik – Cand. Sci. (Med.), Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation

Elena I. Kerimova – laboratory assistant, Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.07.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 31.10.2019

Цереброваскулярные заболевания и стенотическое поражение брахиоцефальных артерий: эпидемиология, клиническая картина, лечение

В.Л. Леманев, В.А. Лукьянчиков, А.А. Беляев✉

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия
✉anton-kb83@mail.ru

Аннотация

По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, в 2016 г. в России цереброваскулярные заболевания диагностированы в 950,9 случая на 100 тыс. населения в возрасте 18 лет и старше, из них примерно у 1/4 выявлен ишемический инсульт. Среди цереброваскулярных заболеваний наиболее распространенным является ишемический инсульт, причем примерно 15–20% (немалая ли цифра?) всех ишемических инсультов происходит вследствие наличия атеросклеротического стеноза сонной артерии. Реконструкция сонной артерии предотвращает повторные ишемические инсульты у пациентов со значительным симптомным стенозом сонной артерии. Каротидная эндартерэктомия является «золотым стандартом» лечения клинически значимого стеноза сонной артерии уже более 60 лет. Стентирование сонной артерии применяют в течение последних 30 лет, и частота его применения неуклонно растет. Выраженные асимптомные стенозы внутренней сонной артерии также подлежат хирургической коррекции, однако эффективность этих вмешательств является менее значимой. Операция, направленная на улучшение перфузии головного мозга, может быть рекомендована к проведению у бессимптомных пациентов с умеренным стенозом при наличии окклюзии контралатеральной сонной артерии (КСА), при быстром прогрессировании стеноза и нестабильной атеросклеротической бляшке, наличии бессимптомного инфаркта мозга, выявленного при проведении нейровизуализации. Приблизительно у 10% пациентов имеется сочетание стеноза сонной артерии и окклюзии КСА, что создает определенные трудности в выборе тактики лечения таких пациентов. Больные, оперированные по поводу стеноза сонной артерии при наличии окклюзии КСА, представляют собой отдельную подгруппу пациентов, у которых повышен риск интраоперационных неблагоприятных цереброваскулярных событий и смерти.

Ключевые слова: цереброваскулярные заболевания, инсульт, транзиторная ишемическая атака, стеноз сонных артерий, окклюзия сонной артерии, двустороннее стенотическое поражение сонных артерий, контралатеральная окклюзия сонной артерии, каротидная эндартерэктомия, стентирование сонных артерий, антиагреганты, статины.

Для цитирования: Леманев В.Л., Лукьянчиков В.А., Беляев А.А. Цереброваскулярные заболевания и стенотическое поражение брахиоцефальных артерий: эпидемиология, клиническая картина, лечение. Consilium Medicum. 2019; 21 (9): 29–32. DOI: 10.26442/20751753.2019.9.190611

Review

Cerebrovascular disease and stenotic lesion of the brachiocephalic arteries: epidemiology, clinical manifestations, treatment

Vladimir L. Lemenev, Viktor A. Luk'ianchikov, Anton A. Beliaev✉

Skifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia
✉anton-kb83@mail.ru

Abstract

According to the Ministry of Health of the Russian Federation, in 2016 in Russia, the incidence of cerebrovascular disease was 950.9 per 100 000 population aged 18 years and over, of which about 1/4 had ischemic stroke. Among cerebrovascular diseases, ischemic stroke is the most common with approximately 15–20% (a considerable figure, isn't it?) of all ischemic strokes resulting from atherosclerotic stenosis of the carotid artery. Carotid reconstruction prevents recurrent ischemic stroke in patients with significant symptomatic carotid artery stenosis. Carotid endarterectomy is 'the gold standard' treatment for clinically significant carotid artery stenosis for more than 60 years. Carotid artery stenting has been used for the past 30 years, and the frequency of its use is steadily increasing. Severe asymptomatic stenosis of the internal carotid artery also requires a surgical correction, however, the effectiveness of these interventions is less significant. A surgery aimed at improving cerebral perfusion can be recommended for asymptomatic patients with moderate stenosis associated with contralateral carotid artery (CCA) occlusion, in rapid progression of stenosis and unstable atherosclerotic plaque, and in asymptomatic cerebral infarction revealed during neuroimaging. Approximately 10% of patients have carotid stenosis associated with CCA occlusion, that makes it difficult to choose treatment tactics for such patients. Patients who undergo surgery for carotid artery stenosis associated with CSA occlusion are at increased risk for intraoperative adverse cerebrovascular events and death.

Key words: cerebrovascular disease, stroke, transient ischemic attack, carotid artery stenosis, carotid artery occlusion, bilateral stenotic carotid artery disease, contralateral carotid artery occlusion, carotid endarterectomy, carotid artery stenting, antiplatelet agents, statins.

For citation: Lemenev V.L., Luk'ianchikov V.A., Beliaev A.A. Cerebrovascular disease and stenotic lesion of the brachiocephalic arteries: epidemiology, clinical manifestations, treatment. Consilium Medicum. 2019; 21 (9): 29–32. DOI: 10.26442/20751753.2019.9.190611

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) являются основной причиной смерти и наличия постоянного неврологического дефицита и физических нарушений у взрослых.

По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, в 2016 г. в России ЦВЗ диагностированы в 950,9 случая на 100 тыс. населения в возрасте 18 лет и старше, из них примерно у 1/4 зарегистрирован ишемический инсульт. По экспертным оценкам Всемирной организации здравоохранения, инсульт занимает 2-е место в мире среди причин смертности. В 2013 г. в мире зарегистрировано 6,5 млн случаев смерти от инсульта [1]. По данным Федеральной службы государственной статистики РФ, ЦВЗ занимают 2-е место в структуре смертности от сердечно-со-

судистых заболеваний (39%), доля острых нарушений мозгового кровообращения в структуре общей смертности населения составляет 21,4%. В острый период инсульта летальность достигает 35%, и к первому году с момента развития заболевания умирают 50% больных [2]. В США ЦВЗ являются 5-й по частоте причиной смерти, причем ежегодно происходит приблизительно 795 тыс. случаев инсульта [3]. ЦВЗ также считаются 3-й по значимости причиной смерти в Корее, где на 100 тыс. человек умирают 48,2 человека каждый год [4, 5].

Среди ЦВЗ наиболее распространенным является ишемический инсульт, причем примерно 15–20% всех ишемических инсультов происходит вследствие наличия атеросклеротического стеноза сонной артерии. Особенно

значимым является стеноз внутренней сонной артерии. Клинически значимый стеноз сонной артерии наблюдается примерно у 0,5% пациентов в возрасте 60–79 лет, а у пациентов в возрасте 80 лет и старше примерно в 10% случаев, при этом у большинства больных протекает бессимптомно. Симптомный стеноз сонной артерии определяется как стеноз внутренней сонной артерии, сопровождающийся очаговой неврологической симптоматикой, обусловленной ипсилатеральным поражением сонных артерий. У данной категории пациентов существует повышенный риск повторных острых ЦВЗ [6]. Атеросклеротическое поражение и стеноз внутренней сонной артерии (ВСА) являются причиной церебральной эмболии, транзиторных ишемических атак (ТИА), тромбоэмболических инсультов. ТИА обычно предвестник инсульта [7].

Диагностируют стеноз сонной артерии с помощью дуплексной ультрасонографии с доплерографией сонных артерий. Этот метод широко распространен и доступен как метод визуализации 1-й линии, который может оценить гемодинамический статус пациента [8]. Допплерография сонных артерий может использоваться как скрининговое исследование для диагностики значительного стеноза сонной артерии, который определяется, если пиковая систолическая скорость превышает 250 см/с или конечная диастолическая скорость превышает 120 см/с [9, 10].

Пациенты с умеренным и выраженным симптомным стенозом сонной артерии (более 50% по NASCET) имеют ежегодный риск повторного ишемического инсульта более 10%, поэтому им рекомендуют проводить реконструкцию стенозированной ВСА для снижения риска эмболии. Каротидная эндартерэктомия (КЭА) является доказанным «золотым стандартом» лечения клинически значимого стеноза сонной артерии в течение последних 60 лет [11]. Преимущества проведения КЭА для пациентов с тяжелым атеросклерозом сонных артерий продемонстрированы в большом европейском – European Carotid Surgery Trial (ECST) [12] и североамериканском – The North American Symptomatic Carotid Trial (NASCET) исследованиях [13]. Альтернативным методом лечения считается каротидное стентирование, которое имеет лучшие результаты у пациентов с выраженной соматической патологией и высоким хирургическим риском. Однако эффективность стентирования у пациентов с критическим стенозом сонных артерий до сих пор остается сомнительной [14]. Известно, что реперфузионная терапия дает максимальные преимущества у пациентов с недавними ишемическими эпизодами, если она проводится в течение первых 14 дней от начала заболевания. Преимущество КЭА у больных с выраженным асимптомным стенозом также доказано исследованиями Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) и Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS), однако эффект от проведения операции менее заметен, так как риск возникновения инсульта у данной категории больных меньше и составляет не более 2% в год [15, 16]. В связи с этим некоторые авторы продолжают придерживаться мнения, что проведение хирургической реперфузии у пациентов с асимптомным стенозом сонной артерии является нецелесообразным [17, 18]. Тем не менее реконструкция сонной артерии может быть рекомендована в первую очередь у асимптомных пациентов с умеренным каротидным стенозом при наличии окклюзии контралатеральной сонной артерии (КСА). Показаниями для хирургии в таком случае могут служить нестабильность атеросклеротической бляшки, быстрое прогрессирование стеноза, наличие бессимптомного инфаркта мозга, выявленного по данным нейровизуализации [19].

Около 10% пациентов имеют сочетание стеноза сонной артерии с одной стороны и окклюзии КСА [20]. Тактика лечения пациента с критическим стенозом сонной артерии с одной стороны и окклюзией КСА остается неясной

[21–23]. В исследованиях, проследивающих естественное течение подобного двустороннего поражения сонных артерий, показано, что в этой группе пациентов частота инсультов выше, чем у больных без сопутствующей окклюзии КСА, что, возможно, связано с нарушением церебральных функциональных резервов и снижением толерантности головного мозга к гипоксии [24]. Пациенты, оперируемые по поводу каротидного стеноза сонной артерии при наличии контралатеральной окклюзии ВСА, представляют собой отдельную подгруппу. У таких лиц повышен риск интраоперационных неблагоприятных cerebrovasкулярных событий и смерти [25, 26]. В этой группе пациентов лимит коллатерального мозгового кровообращения достаточно ограничен, имеет место ускоренное прогрессирование сосудистых заболеваний, что является плохим прогностическим фактором для хирургического вмешательства на сонных артериях [24]. Предыдущие исследования показали противоречивые результаты в отношении риска для этой группы пациентов, подвергающихся КЭА. В североамериканском исследовании NASCET окклюзия КСА определена независимым предиктором, неблагоприятно влияющим на ранний и поздний исход КЭА [26]. Некоторые исследователи считают, что рутинное применение интраоперационного шунта может обеспечить надежную защиту головного мозга во время операции и снизить количество периоперационных осложнений [27, 28].

В исследовании J. Ricotta и соавт. показано, что у пациентов с КЭА при наличии окклюзии КСА частота инсультов выше, чем у лиц без окклюзии КСА, как у симптомных пациентов (1,7% против 4,9%; $p=0,0012$), так и у асимптомных (0,7% против 2,0%; $p=0,0095$) [29]. Авторы выборочно использовали внутрипросветный шунт и применили его у 63,5% больных с окклюзией КСА и 55,7% – без окклюзии КСА. L. Сароссиа и соавт. также сообщили, что пациенты с окклюзией КСА подвержены более высокому риску послеоперационных осложнений, авторы также использовали избирательное шунтирование для защиты мозга. Исследователи пришли к выводу о низкой эффективности КЭА у пациентов с окклюзией КСА [30]. В своем метаанализе W. Maatz и соавт. указывают на высокую частоту интраоперационных инсультов у лиц с окклюзией КСА в сравнении с пациентами без нее (3,7% против 2,4%; $p=0,002$) [31]. Таким образом, на сегодняшний день нет единого мнения относительно безопасности КЭА у пациентов с окклюзией КСА, возможно, это связано с краткосрочностью таких исследований.

Медикаментозная терапия также важна для снижения риска развития инсульта, однако есть данные о том, что частота назначения оптимального фармакологического лечения у пациентов со стенозом сонных артерий составляет менее 20% [32]. Такое лечение должно включать антиагреганты, статины и модификацию образа жизни [33]. Антиагрегантная терапия является краеугольным камнем профилактики повторных инсультов. Стандартное лечение заключается в постоянном назначении одного или нескольких препаратов: ацетилсалициловой кислоты (АСК), клопидогрела, тикагрелора. В одном из исследований, сравнивающим эффективность применения АСК в дозировке 325 мг и клопидогрела 75 мг, не наблюдалось существенной разницы в клинических исходах, включая будущий инсульт, инфаркт миокарда и смерть в течение одного года [34]. В рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании эффективности и безопасности тикагрелора по сравнению с АСК при остром инсульте или ТИА атеросклеротического происхождения при анализе подгруппы SOCRATES тикагрелор имел лучшие результаты в предотвращении ранних сосудистых событий через 90 дней после первоначального события [35]. В рекомендациях Европейской конференции по инсульту (European Stroke Conference, ESC) рекомендована антиагрегантная терапия одним препаратом у асимптомных пациентов со

стенозом сонной артерии более 50% [36]. Антиагрегантная терапия АСК и клопидогрелом может быть оправдана и полезна для профилактики инсульта в течение короткого периода времени. Краткосрочная двойная терапия показала более благоприятные результаты, чем применение одной АСК, в снижении количества микроэмболий и клинических ишемических событий у пациентов с симптоматическим стенозом сонных артерий [37]. Однако длительная двойная антиагрегантная терапия (на срок более 90 дней) обычно не рекомендуется для профилактики инсульта из-за повышенного риска кровотечений [38]. Современные рекомендации предлагают пациентам, оперированным на сонных артериях, назначать монотерапию АСК или клопидогрелом [19]. Больным, которым провели стентирование сонных артерий, рекомендованы двойная антитромбоцитарная терапия АСК и клопидогрелом в течение 4 нед после операции, а затем переход на монотерапию АСК или клопидогрелом [9].

Применение статинов может снизить риск повторного инсульта у пациентов со значимым стенозом сонных артерий. Это стандартное лечение для всех больных с инсультом или ТИА, у которых нет противопоказаний для терапии статинами [39, 40]. В случае недостаточного снижения липидов необходимо применять комбинацию препаратов с разными механизмами действия, включая эзетимиб. Уровень липопротеинов низкой плотности должен быть снижен до уровня ниже 70 мг/дл или уменьшен на 50% и более, если исходный уровень липопротеинов низкой плотности составляет от 70 до 135 мг/дл у пациентов со стенозом сонных артерий [41].

К нефармакологическим методам лечения относят соблюдение диеты, регулярные физические упражнения, отказ от курения [19, 41].

Клинически значимый стеноз сонных артерий является одной из основных причин ишемического инсульта, для снижения риска инсульта требуется проведение реконструктивных вмешательств на сонных артериях. Решение о выполнении такой операции должно учитывать степень стенозирования ВСА, симптомность поражения, анатомические особенности и заинтересованность других брахиоцефальных артерий, предпочтения пациента, а также квалификацию хирурга. Параллельно с хирургическим лечением необходимо назначать адекватную поддерживающую медикаментозную терапию, включающую антиагреганты и статины, и обучать пациента модификации образа жизни.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 385: 117–71.
- Пирадов М.А., Максимова М.Ю., Танашиан М.М. Инсульт. Пошаговая инструкция. М., 2019. [Piradov M.A., Maksimova M.Iu., Tanashian M.M. Stroke. Step-by-step instruction. Moscow, 2019 (in Russian).]
- Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE et al. Heart disease and stroke statistics-2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2017; 135: e146–603.
- Statistics Korea. Vital statistics 2014 [Internet]. Daejeon: Statistics Korea, 2014.
- Kwon YD, Chang H, Choi YJ, Yoon SS. Nationwide trends in stroke hospitalization over the past decade. *J Korean Med Assoc* 2012; 55: 1014–25.
- Park JH, Lee JH. Carotid Artery Stenting. *Korean Circ J* 2018; 48 (2): 97–113. DOI: 10.4070/kcj.2017.0208
- White H, Boden-Albala B, Wang C et al. Ischemic stroke subtype incidence among whites, blacks, and Hispanics: the Northern Manhattan Study. *Circulation* 2005; 111: 1327–31.
- Wardlaw JM, Chappell FM, Stevenson M et al. Accurate, practical and cost-effective assessment of carotid stenosis in the UK. *Health Technol Assess* 2006; 10 (30): iii–iv, ix–x, 1–182.
- Barnett HJ, Guntton RW, Eliasziw M et al. Causes and severity of ischemic stroke in patients with internal carotid artery stenosis. *JAMA* 2000; 283: 1429–36.
- Inzitari D, Eliasziw M, Gates P et al. The causes and risk of stroke in patients with asymptomatic internal-carotid-artery stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 2000; 342: 1693–700.
- Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML et al. ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32: 2851–906.
- Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European carotid surgery trial (ECST). *Lancet* 1998; 351: 1379–87.
- Ferguson GG, Eliasziw M, Barr HW et al. The North American symptomatic carotid endarterectomy trial: surgical results in 1415 patients. *Stroke* 1999; 30: 1751–8.
- De Rango P, Pariani G, Verzini F et al. Long-term prevention of stroke: a modern comparison of current carotid stenting and carotid endarterectomy. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 664–71.
- Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA* 1995; 273: 1421–8.
- Halliday A, Harrison M, Hayter E et al. 10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): a multicentre randomised trial. *Lancet* 2010; 376: 1074–84.
- Muluk SC, Muluk VS, Sugimoto H et al. Progression of asymptomatic carotid stenosis: a natural history study in 1004 patients. *J Vasc Surg* 1999; 29: 208–14.
- Sabeti S, Schlager O, Exner M et al. Progression of carotid stenosis detected by duplex ultrasonography predicts adverse outcomes in cardiovascular high-risk patients. *Stroke* 2007; 38: 2887–94.
- Authors/Task Force Members. ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2017: 2017.
- Ricotta JJ, Aburahma A, Ascher E et al. Updated society for vascular surgery guidelines for management of extracranial carotid disease: executive summary. *J Vasc Surg* 2011; 54: 832–6.
- Antoniou GA, Kuhan G, Sfyroeras GS et al. Contralateral occlusion of the internal carotid artery increases the risk of patients undergoing carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2013; 57: 1134–45.
- Taboada CR, Duran Mariño JL, Garcia Colodro JM et al. Clinical outcomes after carotid endarterectomy in patients with contralateral carotid occlusion. *Ann Vasc Surg* 2016; 32: 83–7.
- Yang SS, Kim YW, Kim DI et al. Impact of contralateral carotid or vertebral artery occlusion in patients undergoing carotid endarterectomy or carotid artery stenting. *J Vasc Surg* 2014; 59: 749–55.
- AbuRahma AF, Metz MJ, Robinson PA. Natural history of ≥60% asymptomatic carotid stenosis in patients with contralateral carotid occlusion. *Ann Surg* 2003; 238: 551–62.
- Adelman MA, Jacobowitz GR, Riles T et al. Carotid endarterectomy in the presence of a contralateral occlusion: a review of 315 cases over a 27-year experience. *Cardiovasc Surg* 1995; 3: 307–12.
- Gasecki AP, Eliasziw M, Ferguson GG et al. Long-term prognosis and effect of endarterectomy in patients with symptomatic severe carotid stenosis and contralateral carotid stenosis or occlusion: results from NASCET. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Group. *J Neurosurg* 1995; 83: 778–82.
- Bellosta R, Luzzani L, Carugati C et al. Routine shunting is a safe and reliable method of cerebral protection during carotid endarterectomy. *Ann Vasc Surg* 2006; 20: 482–7.
- Kong J, Li J, Ye Z et al. Carotid Endarterectomy with Routine Shunt for Patients with Contralateral Carotid Occlusion. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2017; 23 (5): 227–32. DOI: 10.5761/atcs.0a.17-00017
- Ricotta JJ, Upchurch GR, Landis GS et al. The influence of contralateral occlusion on results of carotid interventions from the society for vascular surgery vascular registry. *J Vasc Surg* 2014; 60: 958–64.
- Capoccia L, Sbarigia E, Rizzo AR et al. Contralateral occlusion increases the risk of neurological complications associated with carotid endarterectomy. *Int J Vasc Med* 2015; 2015: 942146.
- Maatz W, Köhler J, Botsios S et al. Risk of stroke for carotid endarterectomy patients with contralateral carotid occlusion. *Ann Vasc Surg* 2008; 22: 45–51.
- Meschia JF, Voeks JH, Leimgruber PP et al. Management of vascular risk factors in the Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stenting Trial (CREST). *J Am Heart Assoc* 2014; 3: e001180.
- Котова О.В., Акарачкова Е.С. Сосудистые когнитивные нарушения. Роль оригинальной комбинации винпопропила в их коррекции. Поликлиника. 2017; 1: 17–20. [Kotova O.V., Akarachkova E.S. Sosudistye kognitivnye narusheniia. Rol' original'noi kombinatsii vinpropopila v ikh korrektsii. Poliklinika. 2017; 1: 17–20 (in Russian).]
- CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; 348 (9038): 1329–39.

35. Amarenco P, Albers GW, Denison H et al. Efficacy and safety of ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischaemic attack of atherosclerotic origin: a subgroup analysis of SOCRATES, a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurol* 2017; 16: 301–10.
36. De Rango P, Parlani G, Verzini F et al. Long-term prevention of stroke: a modern comparison of current carotid stenting and carotid endarterectomy. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 664–71.
37. Markus HS, Droste DW, Kaps M et al. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using doppler embolic signal detection: the Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis (CARESS) trial. *Circulation* 2005; 111: 2233–40.
38. SPS3 Investigators. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med* 2012; 367: 817–25.
39. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45: 2160–236.
40. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2889–934.
41. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; 37: 2315–81.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Леманев Владимир Леонидович – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. отд-ния неотложной сосудистой хирургии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского»

Лукьяничков Виктор Александрович – д-р мед. наук, зав. нейрохирургическим отд-нием для лечения больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского». ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4518-9874>

Беляев Антон Андреевич – мл. науч. сотр. отд-ния неотложной сосудистой хирургии, ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского». E-mail: anton-kb83@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7186-870X>

Vladimir L. Lemenev – D. Sci. (Med.), Prof., Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine

Viktor A. Luk'ianchikov – D. Sci. (Med.), Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4518-9874>

Anton A. Beliaev – Research Assistant, Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine. E-mail: anton-kb83@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7186-870X>

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.09.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 31.10.2019

Профилактика повторного ишемического инсульта

А.А. Пилипович✉

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия
✉ aapilipovich@mail.ru

Аннотация

В России болезни системы кровообращения лидируют в структуре смертности, инсульт стоит на 2-м месте после инфаркта миокарда. Только 16–13% пациентов полностью выздоравливают после ишемического инсульта (ИИ) и возвращаются к прежнему образу жизни, большинство приобретают стойкую инвалидизацию или умирают. Примерно у 1/2 пациентов, переживших ИИ или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), в течение нескольких дней или недель случается повторный инсульт. Значительное число рецидивов инсульта может быть предотвращено современными методами вторичной профилактики. В статье обсуждается тактика управления факторами риска и антитромботической терапии с целью профилактики рецидивирующего ИИ (РИИ), основанная на рекомендациях Американской кардиологической ассоциации (АНА) и Американской ассоциации инсульта (ААИ), с акцентом на лечение некардиоэмболического инсульта. Предотвращение ТИА и ИИ одинаково важно, и текущие рекомендации АНА/ААИ применяются к обоим. Рассмотрены варианты профилактики РИИ с помощью антитромботической терапии (препаратами ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, дипиридамол и их сочетаниями), описаны показания, побочные эффекты, эффективность и переносимость, терапевтические дозировки препаратов, согласно данным доказательной медицины.

Ключевые слова: ишемический инсульт, рецидивирующий инсульт, профилактика повторного инсульта, антиагреганты, ацетилсалициловая кислота.

Для цитирования: Пилипович А.А. Профилактика повторного ишемического инсульта. Consilium Medicum. 2019; 21 (9): 33–38. DOI: 10.26442/20751753.2019.9.190571

Review

Recurrent ischemic stroke prevention

Anna A. Pilipovich✉

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia
✉ aapilipovich@mail.ru

Abstract

Cardiovascular disorders are one of the primary mortality causes in Russia. Among them stroke has the second place after acute myocardial infarction. Only 16–13% of patients make a full recovery after ischemic stroke (IS) and return to their former way of life. In most of the patients disease results in disability or death. About 1/2 of IS of transient ischemic attack (TIA) survivors have a recurrent stroke in several days of weeks. A considerable number of recurrent strokes can be prevented with modern methods of secondary prevention. The article discusses tactics of risk factors control and antiplatelet therapy use in prevention of recurrent IS (RIS) based on American Heart Association (AHA) and American Stroke Association (ASA) guidelines with the focus on noncardioembolic stroke treatment. TIA and IS prevention is equally important and modern AHA/ASA guidelines are used in both. Alternatives of RIS prevention with the use of antiplatelet therapy (medications acetylsalicylic acid, clopidogrel, dipyridamol and their combinations); indications, adverse effects, effectiveness and safety, therapeutic dosages are described according to evidence based medicine data.

Key words: ischemic stroke, recurrent stroke, recurrent stroke prevention, antiplatelet therapy, acetylsalicylic acid.

For citation: Pilipovich A.A. Recurrent ischemic stroke prevention. Consilium Medicum. 2019; 21 (9): 33–38. DOI: 10.26442/20751753.2019.9.190571

В России болезни системы кровообращения лидируют в структуре смертности, инсульт стоит на 2-м месте после инфаркта миокарда. Причем в последние годы частота ишемических инсультов (ИИ) стала превышать в 2–3 раза количество инфарктов миокарда и колеблется от 460 до 560 случаев на 100 тыс. населения. Смертность от инсульта в России составляет 175 случаев на 100 тыс. населения в год. Надо отметить, что показатели смертности населения от cerebrovasкулярных заболеваний в России в 4 раза выше, чем в США и Канаде, и считаются самыми высокими среди европейских стран. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно от инсульта умирают около 5 млн человек: 27–32% больных погибают в острой стадии заболевания (первые 28 дней), 52–63% умирают в течение первого года от развития инсульта, около 70% больных умирают в течение 5 лет [1]. Примерно у 1/2 пациентов, переживших ИИ или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), в течение нескольких дней или недель случается повторный инсульт, причем наибольший риск наблюдается в 1-ю неделю [2]. У пациентов с ТИА 10-летний риск инсульта составляет 19%, а совокупный 10-летний риск инсульта, инфаркта миокарда и сосудистой смерти – 43% [3]. Следует подчеркнуть катастрофические последствия ИИ – только 16–13% пациентов полностью выздоравливают и возвращаются к прежнему образу жизни, большинство приобретают стойкую инвалидизацию или умирают. Значительное количество инсультов может быть предотвращено современными методами вторичной профилактики.

Принятая в современном мире тактика управления факторами риска и антитромботической терапии с целью про-

филактики рецидивирующего ИИ (РИИ) и ТИА во многом основывается на рекомендациях Американской кардиологической ассоциации (АНА) и Американской ассоциации инсульта (ААИ). В данной статье акцент сделан на лечение некардиоэмболического инсульта (см. таблицу). Предотвращение ТИА и ИИ одинаково важны, и текущие рекомендации АНА/ААИ применяются к обоим [4].

Факторы риска повторного инсульта

Артериальная гипертензия считается основным фактором риска развития ИИ. То, что снижение артериального давления (АД) связано со значимым уменьшением риска РИИ, наглядно продемонстрировано в двух крупных клинических исследованиях:

- PATS (Post-stroke Antihypertensive Treatment Study) – рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с целью выявления возможности антигипертензивной терапии снизить риск инсульта у пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе (участвовали 5665 пациентов), в котором изучалось влияние диуретика индапамида, показало, что снижение давления на 5/2 мм рт. ст. уменьшало риск инсульта на 29% в течение 3 лет наблюдения [6].
- PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) – рандомизированное исследование, в котором изучалось влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) периндоприла в виде монотерапии или в сочетании с диуретиком индапамидом на риск повторного инсульта у пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе (участвовали 6105 пациентов как с гипертензией, так и без нее), показало, что снижение давления на

Клинические рекомендации по вторичной профилактике инсульта [4, 5] Clinical guidelines on stroke secondary prevention [4, 5]		
Рекомендации	Уровень рекомендаций	
Антигипертензивную терапию следует начинать у нелеченых пациентов с РИИ или ТИА, у которых систолическое АД более 140 мм рт. ст. или диастолическое АД более 90 мм рт. ст. через несколько дней после события	B	
Все пациенты с ИИ или ТИА должны проходить скрининг на сахарный диабет с помощью измерения уровня глюкозы в плазме натощак, измерения А1С или орального теста на толерантность к глюкозе	C	
Высокоинтенсивную терапию статинами следует начинать с целью снижения риска возникновения инсульта и сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИИ или ТИА, предположительно атеросклеротического происхождения	C	
Пациентам, перенесшим инсульт или ТИА, настоятельно рекомендуется бросить курить и избегать пассивного курения	C	
Пациенты с инсультом или ТИА в анамнезе и любыми симптомами обструктивного апноэ во сне должны пройти полисомнографию	C	
Пациенты с инсультом или ТИА в анамнезе, которые способны к физической активности, должны совершать аэробные упражнения средней или высокой интенсивности по крайней мере 120–150 мин в неделю	C	
У пациентов с предыдущим инсультом или ТИА следует использовать антитромбоцитарную терапию для снижения риска повторного события	A	
Описание	Уровень доказательности	Уровень рекомендаций
Доказательность, основанная как минимум на одном рандомизируемом контролируемом исследовании с хорошим дизайном	Ia, Ib	A
Доказательность, основанная на хорошо выполненных нерандомизированных клинических исследованиях	IIa, IIb, III	B
Доказательность, основанная на мнении экспертов, на опыте или мнении авторов. Указывает на отсутствие исследований высокого качества	IV	C

9/4 мм рт. ст. в группе монотерапии ИАПФ уменьшило риск повторного инсульта на 28% и общий риск развития сосудистых катастроф на 26%, в группе комбинированной терапии с диуретиком снижение давления составило 12/5 мм рт. ст. и риск инсульта уменьшился на 43%, причем необходимо заметить, что риск инсульта снижался не только у пациентов с гипертензией, но и у пациентов, не страдавших ею [7].

Антигипертензивная терапия рекомендуется всем пациентам с ИИ или ТИА, независимо от наличия гипертензии в анамнезе, при стабильном повышении систолического АД более 140 мм рт. ст. и/или диастолического АД более 90 мм рт. ст. Начинать терапию рекомендуют через несколько дней, т.е. по истечении острейшего периода инсульта. Польза начала терапии у пациентов с более низким АД неясна.

Выбор конкретного гипотензивного препарата в качестве лекарственной терапии артериальной гипертензии (АГ) и абсолютный целевой уровень АД пока не определены с позиций доказательной медицины. Рекомендуемые цифры АД составляли менее 140/90 мм рт. ст. (класс IIa, уровень доказательности B), а для пациентов с предыдущим лакунарным инсультом рекомендуемое систолическое АД составляет менее 130 мм рт. ст. (класс IIb, уровень доказательности B). Современные данные свидетельствуют о том, что предпочтительно использовать тиазидные диуретики в виде монотерапии или в сочетании с ИАПФ (класс I, уровень доказательности A) [4, 6, 7].

Рекомендации по снижению АД включают также нелекарственные меры воздействия, такие как:

- снижение массы тела;
- средиземноморская диета;
- снижение потребления соли;
- регулярная аэробная физическая активность, ограниченное потребление алкоголя [4, 8].

Подбор гипотензивной терапии должен осуществляться индивидуально, обязательно включать как лекарственные, так и нелекарственные способы воздействия, проводиться с учетом рекомендуемых целевых значений, а также механизма действия препарата и анамнеза пациента (например, наличие сахарного диабета, заболевания почек или сердечно-сосудистых заболеваний). Необходимо избегать чрезмерного резкого снижения АД, особенно у пациентов с гемодинамическим инсультом или с двусторонним стенозом сонных артерий.

Сахарный диабет – это еще один немаловажный фактор риска РИИ, который требует исключения у всех пациентов

с ТИА или ИИ. В качестве скрининговых методик рекомендуется измерение уровня глюкозы в плазме натощак, измерение А1С или пероральный тест на толерантность к глюкозе, затем необходимо следовать рекомендациям по контролю гликемии [4]. Исследований, посвященных специфической терапии для вторичной профилактики инсульта и ТИА, у больных с диабетом не проводилось.

Гиперлипидемия рассматривается как фактор риска РИИ.

Пациенты с рецидивирующим некардиоэмболическим инсультом или ТИА и повышением холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) $\geq 3,0$ ммоль/л должны получать терапию статинами в высоких дозах (класс I, уровень доказательности B).

Пациенты с инсультом или ТИА атеросклеротического происхождения, независимо от уровня ХС ЛПНП, должны получать терапию статинами, такими как аторвастатин (40 мг и более) или розувастатин (20 мг) [4, 9, 10]. Данные рекомендации основаны на метаанализе эффективности статинов против плацебо, который показал, что статины снижают риск возникновения цереброваскулярных заболеваний у людей с или без таковых [11]. В большом плацебо-контролируемом исследовании SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) был продемонстрирован более низкий риск рецидива инсульта или ТИА на фоне активного снижения уровня холестерина статинами [12].

Необходимо отметить, что у пациентов старше 75 лет преимущество активного снижения холестерина статинами, включая смертность от всех причин и первичную профилактику, не установлено. Целесообразность использования статинов у лиц старше 75 лет ставится под сомнение из-за отсутствия очевидной пользы, возможности побочных эффектов и негативного взаимодействия лекарств [13].

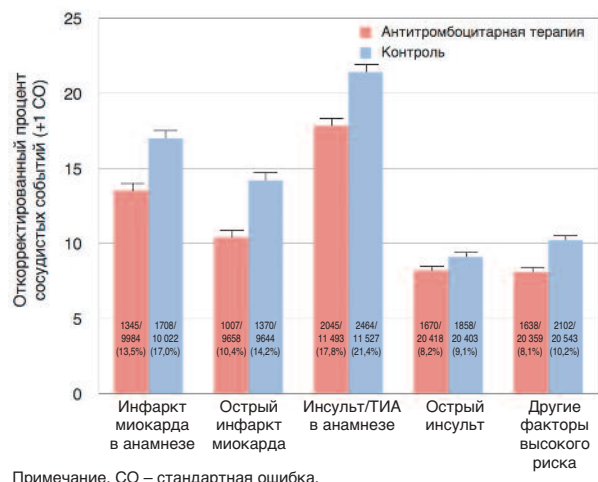
Ожирение не значит как фактор риска РИИ, несмотря на то что оно связано с сосудистыми факторами риска (диабет, гипертензия и гиперлипидемия) и повышает риск первого инсульта [14, 15]. Недавние исследования показывают, что у пациентов с инсультом и ожирением риск возникновения новой серьезной сосудистой катастрофы (т.е. инсульта, инфаркта миокарда или сосудистой смерти) несколько ниже, чем у пациентов без ожирения [16, 17]. Следовательно, на основании имеющихся данных роль рекомендаций по снижению массы тела у пациентов с ожирением и РИИ неясна [18].

Обструктивное апноэ во сне встречается у 50–75% пациентов с инсультом или ТИА, однако оно часто остается незамеченным. Поэтому пациентам с любыми симптомами обструктивного апноэ (такими как дневная сонливость, гром-

Эффект антитромботической терапии на сосудистые события (инфаркт миокарда, инсульт, сосудистую смерть) в пяти основных группах риска [27].

Antiplatelet therapy effect on cardiovascular events (myocardial infarction, stroke, cardiovascular-related death) in five main risk groups [27].

Польза на 1000 пациентов (CO):	36 (5)	38 (5)	36 (6)	9 (3)	22 (3)
Средняя длительность лечения, мес:	27	1	29	0,7	22
Значение p:	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0009	<0,0001



Примечание. CO – стандартная ошибка.

кий храп, очевидные прерывания дыхания или пробуждения из-за удушья) рекомендуется полисомнография [4, 19].

Курение сигарет является независимым фактором риска возникновения первого ИИ и повышает риск бессимптомного инфаркта головного мозга, пассивное курение также повышает риск инсульта, показано увеличение риска рецидива инсульта у пожилых курильщиков, таким образом, пациентам, перенесшим инсульт или ТИА, следует настоятельно рекомендовать бросить курить и избегать пассивного курения [4, 20–22].

Употребление алкоголя в больших количествах (более 2 напитков в день) и пьянство (более 4 напитков за один прием) может увеличить риск повторного инсульта. Лица, злоупотребляющие алкоголем, с инсультом или ТИА в анамнезе должны исключить или уменьшить потребление алкоголя. Один или 2 напитка в день для мужчин и 1 напиток в день для небеременных женщин, предположительно, могут оказаться полезными для профилактики повторного инсульта. Однако лица, не употребляющие алкоголь и перенесшие инсульт, не должны начинать пить [4, 23].

Гиподинамия рассматривается как фактор риска развития инсульта. Регулярная физическая активность влияет на факторы риска инсульта и может снизить риск его возникновения [4]. В настоящее время проводятся исследования, которые помогут прояснить роль физической активности в профилактике повторного инсульта [24, 25]. Пациенты с инсультом или ТИА в анамнезе должны получать аэробные физические нагрузки не менее 120–150 мин в неделю, включая упражнения средней интенсивности (например, быстрая ходьба) или активные упражнения (например, бег трусцой). Препятствием к физической активности у пациентов с инсультом могут стать парезы, проприоцептивный дефект и нарушение равновесия, а также когнитивная дисфункция, тем не менее для всех данных случаев должны рассматриваться возможности физической терапии или сердечной реабилитации [4].

Антитромботическая терапия рекомендуется для снижения риска повторного инсульта всем пациентам, перенесшим инсульт или ТИА. Выбор между антикоагулянтами и тромбоцитарными антиагрегантами осуществляется на основании патогенетического подтипа инсульта: некардиоэмболический или кардиоэмболический.

При некардиоэмболическом инсульте (атеротромботическом, лакунарном, криптогенном) препаратами выбора

считаются тромбоцитарные антиагреганты (класс I, уровень доказательности A). FDA (Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) одобрено три варианта терапии:

- ацетилсалициловая кислота – АСК (50–325 мг/сут) – класс I, уровень доказательности A;
- клопидогрел (75 мг/сут) – класс I, уровень доказательности B;
- АСК + дипиридамол (25 мг + 200 мг – 2 раза в сутки) – класс IIa, уровень доказательности B [4, 26].

Результаты наиболее масштабного метаанализа [27], включившего 135 тыс. пациентов из 287 исследований, показали, что относительное снижение риска рецидива ИИ при антиагрегантной терапии составило приблизительно 22% (см. рисунок). При этом показатель среднего числа больных, которых необходимо лечить (ЧБНЛ), чтобы достичь определенного благоприятного исхода или предотвратить один неблагоприятный исход, в сравнении с контрольной группой составил 28 через 2,5 года. В этих исследованиях были проанализированы основные антитромбоцитарные препараты: АСК, клопидогрел, дипиридамол. Данные препараты существенно различаются по механизму действия: АСК блокирует циклооксигеназу (ЦОГ), предотвращая образование тромбоксана A_2 ; тиаенопиридины (клопидогрел и тиклопидин) селективно ингибируют аденозиндифосфат-индуцированную агрегацию тромбоцитов за счет блокирования аденозиновых рецепторов тромбоцитов; дипиридамол увеличивает концентрацию циклических нуклеотидов и блокирует захват аденозина со стимуляцией аденилатциклазного механизма [28].

АСК (аспирин) рекомендуется для начальной профилактики повторного ИИ (класс I, уровень доказательности A). Ее эффективность и механизмы действия наиболее хорошо изучены, препарат существует с 1899 г. Она является наиболее экономически эффективным вариантом терапии. Кроме того, с помощью метаанализа показано, что аспирин на 22% снижает заболеваемость первичным нефатальным инфарктом миокарда, а также на 33% уменьшает уровень смертности от колоректального рака [29, 30].

АСК необратимо ингибирует ЦОГ-1, препятствуя образованию метаболитов арахидоновой кислоты, прежде всего тромбоксана A_2 – мощного активатора агрегации тромбоцитов. Необратимое ингибирование ЦОГ-1, невозможность ее ресинтеза (тромбоциты – безъядерные клетки и не могут синтезировать белки), а также небольшое (около 10%) ежедневное обновление пула тромбоцитов приводят к тому, что блокада синтеза тромбоксана во время терапии АСК сохраняется на протяжении всего периода жизни тромбоцитов (в течение 7–10 дней). Подавление продукции тромбоксана A_2 ингибирует агрегацию тромбоцитов, которая является ключевым звеном тромбоза, приводящего к инсульту, а также коронарного тромбоза и острого инфаркта миокарда. Одним из возможных механизмов действия аспирина на снижение риска развития колоректального рака считается подавление многочисленных липидных медиаторов, которые высвобождаются активированными тромбоцитами через ЦОГ-зависимые механизмы. Эти вещества меняют развитие слизистой оболочки толстой кишки в сторону аденомы и затем рака.

За счет угнетения ЦОГ снижается образование циклических эндоперекисей, из которых синтезируется как тромбоксан, так и простациклин (важнейший антиагрегант и вазодилататор). Угнетение образования простациклина – нежелательное явление, которое повышает риск тромбоза. Блокада тромбоксана происходит в основном вследствие воздействия препарата на ЦОГ-1 в тромбоцитах, его влияние на образование простациклина осуществляется за счет ингибирования ЦОГ-1 и ЦОГ-2 в эндотелиальных клетках. АСК в малых-средних дозах достаточно подавляет образо-

вание тромбосана и минимально угнетает синтез простаглицлина. Это происходит за счет возможности ресинтеза ЦОГ-1 в клетках эндотелия и за счет более низкой чувствительности ЦОГ-2 к АСК. Препарат быстро всасывается в желудке и тонком кишечнике, период полувыведения в кровотоке составляет 15–20 мин, максимальная концентрация в плазме достигается через 30–40 мин, а подавление функции тромбоцитов – через 1 ч после приема [31].

Тем не менее аспиринопосредованное ингибирование ЦОГ-1 также приводит к повреждению слизистой оболочки ЖКТ и в сочетании с антиагрегантными эффектами аспирина увеличивает риск желудочно-кишечных и других кровотечений, в том числе внутричерепных кровоизлияний и геморрагических инсультов. Поэтому важно рассмотреть вопрос подбора дозировок.

При сравнении дозировок АСК от 50 до 325 мг в день ее эффективность оказалась приблизительно одинакова, но профили побочных эффектов сильно различались [32–36]. Основной нежелательной реакцией было ЖКТ-кровотечение, которое усиливалось при увеличении суточной дозы. Пациенты, принимающие 325 мг или менее ежедневно, имели 0,4% годовой риск ЖКТ-кровотечений [37, 38]. У пациентов с рецидивом инсульта во время лечения АСК нет четких доказательств того, что увеличение дозы АСК снижает риск повторного инсульта [4]. В повседневной практике для длительного регулярного приема оптимальной дозировкой АСК может считаться 50–100–150 мг. Для уменьшения риска кровотечения должна использоваться дозировка аспирина, не превышающая 150/162 мг. Необходимо отметить, что прекращение приема препарата может привести к увеличению риска развития кардиоваскулярных событий [39].

На российском рынке существует большой выбор препаратов АСК, **Тромбо АСС** – один из наиболее широко используемых препаратов данной группы. Это специально созданная кишечнорастворимая лекарственная форма АСК, после перорального приема абсорбция АСК происходит в верхних отделах тонкого кишечника, за счет кишечнорастворимой оболочки АСК не взаимодействует со слизистой оболочкой желудка и двенадцатиперстной кишки, что подтверждено данными эндоскопии. В частности, в одном из исследований [40] показано, что при использовании данной формы (100 мг в день) риск поражения слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки значительно менее выражен, чем при использовании простого аспирина, и аналогичен риску при использовании плацебо. Пик концентрации активного вещества в плазме крови отмечается спустя 3–4 ч после перорального применения. В связи с малыми дозами АСК и преимущественно антиагрегантным действием без выраженного противовоспалительного и анальгетического эффектов препарат **Тромбо АСС** давно и успешно применяется для лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ИИ, ТИА, тромбоэмболии, острый инфаркт. Препарат рекомендуется как для первичной, так и для вторичной профилактики ИИ в дозе 50–100 мг/сут. Дозировка **Тромбо АСС** 100 мг в кишечнорастворимой оболочке достаточна, поскольку даже дозировка аспирина 81 мг в кишечнорастворимой оболочке подавляет образование тромбосана B_2 на 97,4% после 7 дней терапии [41].

Клопидогрел (Плавикс) 75 мг в день рекомендуется для вторичной профилактики инсульта (класс IIa, уровень доказательности B), также может использоваться у пациентов с аллергией на АСК. Сравнительные исследования показывают, что пациенты, принимающие монотерапию клопидогрелом, монотерапию АСК или АСК/дипиридамом, имеют сходные показатели рецидива инсульта и ТИА [4]. Ряд исследователей считают клопидогрел таким же безопасным, как АСК, с меньшим количеством эпизодов кровотечения [42].

С другой стороны, по данным регистра за 2006–2016 г., пациенты из Тайваня с ишемическим инсультом, принимавшие монотерапию АСК или клопидогрелом, имели сходные показате-

ли рецидива инсульта, но уровень смертности был достоверно выше в группе пациентов, получавших клопидогрел [43].

Эффективность клопидогрела может понижаться при совместном использовании с ингибитором протонной помпы из-за взаимодействий цитохрома P450 2C19. У пациентов с сопутствующей гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью вместо омепразола следует использовать блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов или пантопразол, поскольку он меньше воздействует на CYP2C19 [44].

АСК и клопидогрел в ряде случаев используются совместно. Клиническое исследование CHANCE (Clopidogrel in High-Risk Patients with Acute Nondisabling Cerebrovascular Events) показало, что начало приема АСК и клопидогрела в течение 24 ч после небольшого ИИ или ТИА и продолжение данной терапии в течение 21 дня могут предотвратить рецидив инсульта [45]. Однако данная комбинация не рекомендуется для длительного приема (более 2–3 лет) из-за повышения риска кровотечения [4]. Два исследования, сравнивающих комбинацию АСК + клопидогрел с монотерапией каждым препаратом, не показали уменьшения частоты рецидивов инсульта или ТИА, но комбинированное лечение привело к увеличению частоты кровотечений [46].

Комбинация АСК + дипиридамом 25 мг + 200 мг 2 раза в день (существует комбинированный препарат **Агренокс**) показана для начальной терапии после ТИА или ИИ в качестве профилактики повторного инсульта (класс I, уровень доказательности B) [4]. В одном исследовании комбинированный препарат АСК + дипиридамом продемонстрировал снижение относительного риска инсульта или смерти на 33% по сравнению с плацебо, с показателем ЧБНЛ – 11 [47]. Во втором исследовании комбинированный препарат АСК + дипиридамом продемонстрировал снижение относительного риска инсульта на 23% по сравнению с монотерапией АСК [48]. При сравнении этих исследований на предмет вторичной профилактики инсульта комбинированный препарат показал схожую с АСК эффективность, но худшую переносимость [4].

Антагонисты витамина К, такие как варфарин, не показали более высокой эффективности по сравнению с другими антиагрегантами, однако имеют повышенный риск кровотечений и не рекомендуются для предотвращения повторного ИИ [49–51].

При кардиоэмболическом инсульте с неклапанной фибрилляцией предсердий для вторичной профилактики рекомендуются антикоагулянты [26]:

- варфарин с целевыми значениями международного нормализованного отношения 2,0–3,0 (класс I, уровень доказательности A);
- апиксабан (класс I, уровень доказательности A);
- дабигатран (класс I, уровень доказательности B);
- ривароксабан может рассматриваться в качестве возможного средства вторичной профилактики инсульта на фоне неклапанной фибрилляции предсердий (класс IIa, уровень доказательности B).

Выбор препарата для вторичной профилактики инсульта всегда осуществляется индивидуально, учитываются патогенетический механизм инсульта, сопутствующие факторы риска и имеющиеся заболевания, возможные лекарственные взаимодействия, стоимость терапии и предпочтения пациента, клинические и фармакологические характеристики препарата.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. 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. Clinical guidelines for the early diagnosis, treatment and prevention of cerebrovascular disease. Moscow: MEDpress-inform, 2015 (in Russian).]
2. Arsava EM, Kim GM, Oliveira-Filho J et al. Prediction of early recurrence after acute ischemic stroke. *JAMA Neurol* 2016; 73 (4): 396–401.
3. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS et al.; American Heart Association Statistics Committee; Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2016; 133 (4): e38–e360.
4. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR et al.; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45 (7): 2160–236.
5. Oza R, Rundell K, Garcellano M. Recurrent Ischemic Stroke: Strategies for Prevention. *Am Fam Physician* 2017; 96 (7): 436–40.
6. PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J (Engl)* 1995; 108 (9): 710–7.
7. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358 (9287): 1033–41.
8. James PA, Oparil S, Carter BL et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014; 311 (5): 507–20.
9. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH et al.; 2013 ACC/AHA Cholesterol Guideline Panel. Treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: synopsis of the 2013 American College of Cardiology/American Heart Association cholesterol guideline. *Ann Intern Med* 2014; 160 (5): 339–43.
10. Amarencu P, Bogousslavsky J, Callahan A III et al.; Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; 355 (6): 549–59.
11. Naci H, Bruggs JJ, Fleurence R, Ades AE. Comparative effects of statins on major cerebrovascular events: a multiple-treatments meta-analysis of placebo-controlled and active-comparator trials. *QJM* 2013; 106 (4): 299–306.
12. Karam JG, Loney-Hutchinson L, McFarlane SI. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack: The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. *J Cardiol Metab Syndr* 2008; 3 (1): 68–9.
13. Joseph JP, Alfonso M, Berdai D et al. Benefits and risks for primary prevention with statins in the elderly. *Presse Med* 2015; 44 (12 pt 1): 1219–25.
14. Kernan WN, Inzucchi SE, Sawan C et al. Obesity: a stubbornly obvious target for stroke prevention. *Stroke* 2013; 44 (1): 278–86.
15. Ruland S, Hung E, Richardson D et al.; African American Antiplatelet Stroke Prevention Study Investigators. Impact of obesity and the metabolic syndrome on risk factors in African American stroke survivors: a report from the AAASPS. *Arch Neurol* 2005; 62 (3): 386–90.
16. Ovbiagele B, Bath PM, Cotton D et al. Obesity and recurrent vascular risk after a recent ischemic stroke. *Stroke* 2011; 42 (12): 3397–402.
17. Doehner W, Schenkel J, Anker SD et al. Overweight and obesity are associated with improved survival, functional outcome, and stroke recurrence after acute stroke or transient ischaemic attack: observations from the TEMPIs trial. *Eur Heart J* 2013; 34 (4): 268–77.
18. Vemmos K, Ntaios G, Spengos K et al. Association between obesity and mortality after acute first-ever stroke: the obesity-stroke paradox. *Stroke* 2011; 42 (1): 30–6.
19. Epstein LJ, Kristo D, Strollo P Jr et al.; Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med* 2009; 5 (3): 263–76.
20. Putaala J, Kurkinen M, Tarvos V et al. Silent brain infarcts and leukoaraiosis in young adults with first-ever ischemic stroke. *Neurology* 2009; 72 (21): 1823–9.
21. Mendis S, Abegunde D, Yusuf S et al. WHO study on prevention of recurrences of myocardial infarction and stroke (WHO-PREMISE). *Bull World Health Organ* 2005; 83 (11): 820–9.
22. Kaplan RC, Tirschwell DL, Longstreth WT Jr et al. Vascular events, mortality, and preventive therapy following ischemic stroke in the elderly. *Neurology* 2005; 65 (6): 835–42.
23. Mostofsky E, Burger MR, Schlaug G et al. Alcohol and acute ischemic stroke onset: the stroke onset study. *Stroke* 2010; 41 (9): 1845–9.
24. MacKay-Lyons M, Gubit G, Giacomantonio N et al. Program of rehabilitative exercise and education to avert vascular events after non-disabling stroke or transient ischemic attack (PREVENT Trial): a multi-centred, randomised controlled trial. *BMC Neurol* 2010; 10: 122.
25. Prior PL, Hachinski V, Unsworth K et al. Comprehensive cardiac rehabilitation for secondary prevention after transient ischemic attack or mild stroke: I: feasibility and risk factors. *Stroke* 2011; 42 (11): 3207–13.
26. Левин О.С., Бриль Е.В. Первичная и вторичная профилактика инсульта. Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2016; 1: 4–7. [Levin O.S., Bril' E.V. Pervichnaia i vtorichnaia profilaktika insulta. Sovremennaja terapiia v psikiatrii i neurologii. 2016; 1: 4–7 (in Russian).]
27. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324 (7329): 71–86.
28. Dickerson LM, Carek PJ, Quattlebaum RG. Prevention of recurrent ischemic stroke. *Am Fam Physician* 2007; 76 (3): 382–8.
29. Millard MA, Hernandez-Vila EA. What Do the Guidelines Really Say About Aspirin? *Texas Heart Institute J* 2018; 45 (4): 228–9.
30. Arnett et al. ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. 2019.
31. Анти тромботическая терапия у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. Российские рекомендации. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2009; 8 (Прил. 6): 20. [Antitromboticheskaia terapiia u bol'nykh so stabil'nymi proiavleniami aterosromboza. Rossiiskie rekomendatsii. Kardiovask. terapiia i profilaktika. 2009; 8 (Pril. 6): 20 (in Russian).]
32. Farrell B, Godwin J, Richards S, Warlow C. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54 (12): 1044–54.
33. The Dutch TIA Trial Study Group. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *N Engl J Med* 1991; 325 (18): 1261–6.
34. The Canadian Cooperative Study Group. A randomized trial of aspirin and sulfipyrazone in threatened stroke. *N Engl J Med* 1978; 299 (2): 53–9.
35. Johnson ES, Lanes SF, Wentworth CE III et al. A metaregression analysis of the dose-response effect of aspirin on stroke. *Arch Intern Med* 1999; 159 (11): 1248–53.
36. The SALT Collaborative Group. Swedish Aspirin Low-Dose Trial (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischaemic events. *Lancet* 1991; 338 (8779): 1345–9.
37. Drepper MD, Spahr L, Frossard JL. Clopidogrel and proton pump inhibitors – where do we stand in 2012? *World J Gastroenterol* 2012; 18 (18): 2161–71.
38. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM et al.; MATCH Investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364 (9431): 331–7.
39. Lavie CJ, Howden CW, Scheiman J, Tursi J. Upper Gastrointestinal Toxicity Associated With Long-Term Aspirin Therapy: Consequences and Prevention. *Curr Probl Cardiol* 2017; 42: 146–64.
40. Namio Uemura, Kentaro Sugano, Hideyuki Hiraishi et al. Risk factor profiles, drug usage, and prevalence of aspirin-associated gastroduodenal injuries among high-risk cardiovascular Japanese patients: the results from the MAGIC study. *J Gastroenterol* 2014; 49: 814–24.
41. Van Hecken A, Juliano ML, Depre M et al. Effects of enteric-coated, low-dose aspirin on parameters of platelet function. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1683–8.
42. Mega JL, Close SL, Wiviott SD et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009; 360 (4): 354–62.
43. Nai-Fang Chi, Chi-Pang Wen, Chung-Hsiang Liu et al. Comparison Between Aspirin and Clopidogrel in Secondary Stroke Prevention Based on Real-World Data. *J Am Heart Assoc* 2018; 7: e009856.
44. Pezalla E, Day D, Pulliath I. Initial assessment of clinical impact of a drug interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52(12): 1038–1039.
45. Wang Y, Pan Y, Zhao X et al.; CHANCE Investigators. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack (CHANCE) trial: one-year outcomes. *Circulation* 2015; 132 (1): 40–6.
46. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W et al.; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354 (16): 1706–17.
47. The ESPS Group. The European Stroke Prevention Study (ESPS). Principal end-points. *Lancet* 1987; 2 (8572): 1351–4.
48. Diener HC, Cunha L, Forbes C et al. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996; 143 (1–2): 1–13.
49. The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group. A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. *Ann Neurol* 1997; 42 (6): 857–65.
50. Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ et al.; ESPRIT Study Group. Medium intensity oral anticoagulants versus aspirin after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2007; 6 (2): 115–24.
51. Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H et al.; Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Trial Investigators. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2005; 352 (13): 1305–16.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Пилипович Анна Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. нервных болезней Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: aapilipovich@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/000-0001-7416-9050>

Anna A. Pilipovich – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: aapilipovich@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/000-0001-7416-9050>

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.08.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 31.10.2019

Полиморфизмы генов системы гемостаза у больных с ишемическим инсультом в популяции кабардинцев и балкарцев

Л.Т. Хасанова^{✉1}, П.А. Сломинский^{1,2}, Л.Р. Лайпанова¹, Д.Т. Чипова³, В.Л. Шомахова⁴, Н.А. Шамалов⁵

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

²ФГБУН «Институт молекулярной генетики» РАН, Москва, Россия;

³ГБУЗ «Городская клиническая больница №1», Нальчик, Россия;

⁴ГБУЗ «Республиканская клиническая больница» Кабардино-Балкарской Республики, Нальчик, Россия;

⁵ФГБУ «Федеральный центр цереброваскулярной патологии и инсульта» Минздрава России, Москва, Россия

✉kabarda_89@mail.ru

Аннотация

Введение. Инсульт занимает одно из лидирующих мест в числе причин заболеваемости и смертности как в России, так и за рубежом. Заболеваемость инсультом варьирует в различных популяциях.

Цель. Изучить полиморфизмы генов системы гемостаза как предикторов развития ишемического инсульта (ИИ) в кабардинской и балкарской популяции.

Материалы и методы. Исследованы частоты аллелей и генотипов для 6 однонуклеотидных полиморфных вариантов генов у 176 пациентов кабардинской и балкарской популяции с ИИ, а также 201 человека без инсульта в анамнезе, соответствующих по полу, возрасту и популяции. Полиморфные аллели генов ITGB3, GP1BA и FGB исследовали методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Результаты. Показано, что полиморфизм rs6065 гена GP1BA ассоциирован с риском развития ИИ в кабардинской популяции, а полиморфизм rs1800790 гена FGB – в кабардинской и балкарской популяциях.

Заключение. Обнаружена достоверная связь между однонуклеотидными полиморфизмами генов GP1BA (rs6065) и FGB (rs1800790) с развитием ИИ в изучаемых популяциях.

Ключевые слова: ишемический инсульт, генетика, полиморфизм генов, ITGB3, GP1BA, FGB.

Для цитирования: Хасанова Л.Т., Сломинский П.А., Лайпанова Л.Р. и др. Полиморфизмы генов системы гемостаза у больных с ишемическим инсультом в популяции кабардинцев и балкарцев. Consilium Medicum. 2019; 21 (9): 39–43. DOI: 10.26442/20751753.2019.9.190626

Original Article

Genetic polymorphism of haemostasis system in ischemic stroke patients in Kabardinian and Balkarian populations

Liana T. Khasanova^{✉1}, Petr A. Slominskiy^{1,2}, Liudmila R. Laypanova¹, Dinara T. Chipova³, Vera L. Shomahova⁴, Nikolai A. Shamalov⁵

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Institute of Molecular Genetics, Moscow, Russia;

³City Clinical Hospital №1, Nalchik, Russia;

⁴Republican Clinical Hospital, Nalchik, Russia;

⁵Federal Center for Cerebrovascular Pathology and Stroke, Moscow, Russia

✉kabarda_89@mail.ru

Abstract

Introduction. Stroke is one of the leading causes of morbidity and mortality both in the Russian Federation and worldwide. Stroke morbidity varies significantly in different populations.

Aim. To evaluate the role of genetic polymorphisms of genes related to haemostasis system as predictors of ischemic stroke (IS) in Kabardinian and Balkarian populations.

Materials and methods. Allele and genotype frequencies of 6 polymorphisms in 176 IS patients from Kabardinian and Balkarian populations and in 201 patients without stroke, matched by gender, age and ethnic origin were assessed. Polymorphic alleles of ITGB3, GP1BA and FGB genes were assessed using real-time polymerase chain reaction.

Results. Polymorphic variant rs6065 of GP1BA gene was associated with elevated risk of IS in Kabardinian population and polymorphic variant rs1800790 of FGB gene – both in Kabardinian and Balkarian populations.

Conclusion. A significant association of single nucleotide polymorphisms of GP1BA (rs6065) and FGB (rs1800790) genes with stroke was demonstrated in Kabardinian and Balkarian populations.

Key words: ischemic stroke, genetics, genetic polymorphism, ITGB3, GP1BA, FGB.

For citation: Khasanova L.T., Slominskiy P.A., Laypanova L.R. et al. Genetic polymorphism of haemostasis system in ischemic stroke patients in Kabardinian and Balkarian populations. Consilium Medicum. 2019; 21 (9): 39–43. DOI: 10.26442/20751753.2019.9.190626

Введение

Инсульт является гетерогенным заболеванием и занимает 2-е место по распространенности причин смерти и инвалидизации во всем мире [1, 2]. Ишемический инсульт (ИИ) составляет около 80% случаев заболевания и 20% – геморрагические инсульты (ГИ) [1, 3].

Этническая и географическая вариабельность заболеваемости инсультом определяется многофакторностью и сложностью этиологии заболевания [4]. Помимо традиционных факторов риска, таких как артериальная гипер-

тензия и диабет, в этиопатогенезе инсульта участвуют и генетические факторы, взаимодействующие с факторами внешней среды [5].

Отмечаются различия в факторах риска для разных типов ИИ [6, 7]. Гипертоническая болезнь вносит вклад в развитие атеросклероза и может способствовать возникновению ИИ [8]. Гиперлипидемия, приводящая к формированию атеросклероза экстракраниальных и интракраниальных кровеносных сосудов, является ключевым фактором риска инсульта [9]. Фибрилляция предсердий – основной

фактор риска кардиоэмболического инсульта [10]. Частота встречаемости модифицируемых факторов риска инсульта также отличается в разных популяциях.

В нескольких исследованиях продемонстрированы значительные различия по распространенности инсульта, образу жизни, связанному с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, и соотношению факторов риска инсульта по этиологии в европеоидной, латиноамериканской, азиатской и афроамериканской популяциях [11, 12]. В афроамериканской, латиноамериканской и азиатской популяциях отмечается более высокая распространенность атеросклеротического поражения интракраниальных артерий [13]. Также высокая распространенность диабета и повышенного уровня холестерина отчасти позволяет объяснить полученные различия у афроамериканцев и латиноамериканцев, однако частично эти результаты могут быть связаны с не выявленными до настоящего времени генетическими факторами.

Оценка распространенности инсульта в зависимости от этнической принадлежности в Российской Федерации особенно актуальна в связи с большим количеством национальностей, проживающих на территории страны. Сложная и гетерогенная природа инсульта затрудняет выявление генетических факторов риска в связи с ограниченными объемами выборки при анализе подтипов инсульта, а также необходимостью гармонизации определения и протоколов фенотипирования в рамках разных исследований [14, 15].

Целью настоящего исследования явилось изучение полиморфизмов генов системы гемостаза как предикторов развития ИИ в кабардинской и балкарской популяции.

Материалы и методы

В исследование были включены 176 пациентов с ИИ – 78 (44,3%) мужчин и 98 (55,7%) женщин, – которые проходили обследование и лечение в ГБУЗ «Республиканская клиническая больница» Кабардино-Балкарской Республики за период 2017–2018 гг. Среди обследованных пациентов 93 (52,8%) были кабардинцы и 83 (47,2%) – балкарцы. Средний возраст кабардинцев составил $65,4 \pm 9,6$ года, а балкарцев – $66,1 \pm 9,8$ года. Из исследования исключались пациенты с транзиторными ишемическими атаками и инсультом неизвестной этиологии.

Контрольную группу составил 201 здоровый доброволец (101 кабардинец и 100 балкарцев), никто не имел кардиальной, акушерской патологии, тромбоземболических эпизодов в анамнезе.

Критерии включения в группы «пациенты»:

- мужчины и женщины в возрасте 30–90 лет, проживающие на территории Кабардино-Балкарской Республики;
- наличие верифицированного ИИ;
- наличие подписанного пациентом или его родственниками информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии включения в группы «контроль»:

- мужчины и женщины в возрасте 30–90 лет, проживающие на территории Кабардино-Балкарской Республики;
- отсутствие ИИ/ГИ в анамнезе;
- наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования для всех групп:

- русская национальность;
- беременность;
- алкоголизм и наркомания;
- острые или хронические психиатрические заболевания;
- терминальные состояния.

Характер инсульта устанавливался по данным компьютерной/магнитно-резонансной томографии, клинической картине, анамнестическим данным. Всем больным проводился комплексный клинко-инструментальный мониторинг, включающий оценку анамнеза, жалоб, соматическо-

го состояния, клинический и биохимический анализы крови. Оценка неврологического статуса проводилась по шкале NIHSS, функционального состояния и восстановления по модифицированной шкале Рэнкина. У всех пациентов проводился анализ семейного и индивидуального анамнеза с уточнением всех возможных факторов риска.

Все участники исследования (или их родственники) подписывали информированное согласие и заполняли анкеты, в которых необходимо было указать место рождения и этническое происхождение до третьего колена. Были включены только те пациенты, родственники которых родились и постоянно проживали на территории Кабардино-Балкарской Республики в течение трех поколений и относились к кабардинцам или балкарцам.

Генетический анализ проведен на базе отдела молекулярных основ генетики человека ФГБУН «Институт молекулярной генетики» РАН. Для выполнения анализа использовали препараты ДНК, полученные из 3 мл венозной крови. Выделение геномной ДНК осуществляли с использованием набора AxyPrep™ Blood Genomic DNA Midiprep Kit (Axygen, США) согласно рекомендациям производителя.

Гены-кандидаты отобраны на основании их биологической роли в патогенезе ИИ и, в некоторых случаях, на основании ранее выявленных ассоциаций с риском ИИ [16, 17]. Были отобраны варианты генов тромбоцитарного гликопротеинового комплекса и β -субъединицы рецептора фибриногена тромбоцитов, участвующие в адгезии и агрегации тромбоцитов (GP1BA rs6065 и ITGB3 rs5918), а также β -полипептидной цепи белка фибриногена (FGB rs1800790).

Полиморфные аллели генов ITGB3, GP1BA и FGB исследовали у всех пациентов и добровольцев методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием технологии TaqMan. Полимеразную цепную реакцию проводили на амплификаторе StepOnePlus фирмы Applied Biosystems.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics version 23, программного обеспечения MS Excel 2000 (Microsoft) и программы GraphPad InStat3 (<http://www.graphpad.com/>), с помощью которой определяли величину критерия χ^2 и показателя отношения рисков. Достоверными считали значения $p < 0,05$.

Результаты

Все участники исследования сопоставимы по полу и возрасту (табл. 1). Группы пациентов сопоставимы по наследственной отягощенности и коморбидной патологии. Обращают на себя внимание высокие показатели сахарного диабета (44,1 и 48,2% у кабардинцев и балкарцев соответственно) и ожирения (40,9 и 59,0% у кабардинцев и балкарцев соответственно) в группах пациентов, что, скорее всего, может быть связано с национальными особенностями популяций – большим употреблением жирной пищи (выпечка, баранина и т.д.). В группах здоровых добровольцев данные показатели были значимо ниже по сравнению с группой пациентов ($p < 0,05$).

Результаты генотипирования пациентов с ИИ представлены в табл. 2. У пациентов с ИИ в кабардинской популяции не получено достоверных различий в распределении частот генотипов и аллелей C/T полиморфного локуса гена ITGB3 с контрольной группой кабардинской популяции (для генотипов $\chi^2 = 1,790$; $p = 0,409$; для аллелей $\chi^2 = 1,82$; $p = 0,192$), т.е. rs5918 C>T полиморфизм гена ITGB3 не ассоциирован с риском развития ИИ в кабардинской популяции (отношение шансов – ОШ 0,67, 95% доверительный интервал – ДИ 0,38–1,2). В то же время у балкарцев с ИИ была повышена частота T-аллеля, а в контрольной группе балкарской популяции наблюдалось повышение C-аллеля

Таблица 1. Клинико-эпидемиологические характеристики популяции обследованных групп
Table 1. Clinical and epidemiological characteristics of the studied groups

Клинико-эпидемиологические характеристики	Кабардинцы (n=201)			Балкарцы (n=200)		
	пациенты с ИИ (n=93)	здоровые добровольцы (n=101)	p	пациенты с ИИ (n=83)	здоровые добровольцы (n=100)	p
Возраст, лет (среднее $\pm$ SD [min; max])	65,4 $\pm$ 9,6 [37; 83]	59,0 $\pm$ 11,5 [33; 89]	>0,05	66,1 $\pm$ 9,8 [45; 83]	59,5 $\pm$ 13,1 [33; 87]	>0,05
Пол (муж.:жен.)	41:52	44:57	>0,05	37:46	48:52	>0,05
Артериальная гипертензия	93 (100%)	89 (88,1%)	>0,05	83 (100%)	91 (91,0%)	>0,05
Сахарный диабет	41 (44,1%)	18 (17,8%)	<0,05	40 (48,2%)	22 (22,0%)	<0,05
Фибрилляция предсердий	17 (18,3%)	19 (18,8%)	>0,05	15 (18,1%)	18 (18,0%)	>0,05
Ожирение	38 (40,9%)	27 (26,7%)	<0,05	49 (59,0%)	32 (32,0%)	<0,05

Таблица 2. Распределение частот генотипов и аллелей по полиморфным локусам генов ITGB3, GP1BA и FGB в группах пациентов с ИИ и контрольной группе
Table 2. Distribution of genotypes and alleles frequencies by polymorphic loci of ITGB3, GP1BA and FGB genes in the groups of patients with IS and in the control group

Варианты генотипов и аллелей	Кабардинцы					Балкарцы				
	пациенты с ИИ		здоровые добровольцы		p	пациенты с ИИ		здоровые добровольцы		p
	п=93	частота, %	п=101	частота, %		п=83	частота, %	п=100	частота, %	
ITGB3 rs5918 C>T										
C/C	65	69,9	79	78,2	0,409	55	66,3	80	80,0	0,211
C/T	25	26,9	20	19,8		24	28,9	18	18,0	
T/T	3	3,2	2	1,98		4	4,8	2	2,0	
C	155	83,3	178	88,1	0,192	134	80,7	178	89,0	0,037
T	31	16,7	24	11,9		32	19,3	22	11,0	
GP1BA rs6065 C>T										
C/C	61	65,6	80	79,2	0,048	55	66,3	79	79,0	0,261
C/T	28	30,1	20	19,8		25	30,1	20	20,0	
T/T	4	4,3	1	0,99		3	3,6	1	1,0	
C/C	61	65,6	80	79,2	0,037	55	66,3	79	79,0	0,065
C/T+ T/T	32	34,4	21	20,8		28	33,7	21	21,0	
C	150	80,6	180	89,1	0,022	135	81,3	178	89,0	0,05
T	36	19,4	22	10,9		31	18,7	22	11,0	
FGB rs1800790 G>A										
G/G	38	40,9	55	54,5	0,08	34	41,0	50	50,0	0,241
G/A	49	52,7	44	43,6		43	51,8	47	47,0	
A/A	6	6,5	2	1,98		6	7,2	3	3,0	
A	61	32,8	48	23,8	0,05	55	33,1	53	26,5	0,170
G	125	67,2	154	76,2		111	66,9	147	73,5	

($\chi^2=4,94$; $p=0,04$), т.е. аллель Т ассоциирован с риском развития ИИ в балкарской популяции (ОШ 0,52, 95% ДИ 0,29–0,93). Различий в частоте распределения генотипов балкарцев с ИИ и контрольной группой не выявлено ($\chi^2=3,113$; $p=0,211$).

При оценке результатов генотипирования rs6065 C>T полиморфного локуса гена GP1BA у больных с ИИ в кабардинской популяции по сравнению с контрольной группой выявлено, что у лиц с генотипом C/C наблюдается снижение риска развития ИИ по сравнению с носителями генотипов C/T и T/T (ОШ 2,0, 95% ДИ 1,05–3,8), чего не наблюдалось в популяции балкарцев (ОШ 1,92, 95% ДИ 0,99–3,71). При оценке распределения частот аллелей установлено, что у пациентов с ИИ как среди кабардин-

цев, так и балкарцев чаще встречается Т-аллель по сравнению с контрольной группой (для кабардинцев $\chi^2=5,46$; $p=0,022$; для балкарцев $\chi^2=4,31$; $p=0,05$), т.е. носительство Т-аллеля ассоциировано с риском развития ИИ как в кабардинской (ОШ 0,51, 95% ДИ 0,29–0,9), так и в балкарской (ОШ 0,54, 95% ДИ 0,3–0,97) популяциях.

При изучении распределения частот генотипов по G/A полиморфизму гена FGB в популяции кабардинцев и балкарцев между пациентами с ИИ и контрольной группой, а также между выборками больных с ИИ не установлено достоверных различий (для кабардинцев $\chi^2=5,06$; $p=0,08$; для балкарцев $\chi^2=2,84$; $p=0,241$). Однако у кабардинцев носительство А-аллеля было сопряжено с риском развития ИИ (ОШ 1,57, 95% ДИ 1,0–2,45), чего не

наблюдалось в популяции балкарцев (ОШ 1,37, 95% ДИ 0,88–2,16).

Обсуждение

Исследования генов-кандидатов, влияющих на систему гемостаза, в том числе у пациентов с инсультом, являются актуальными и востребованными. ITGB3 – основная рецепторная область для фибриногена. Имеющиеся данные указывают на то, что его участие в агрегации тромбоцитов повышает тромбообразование либо за счет изменения связывания лигандов, либо за счет изменения пост-рецепторной передачи сигнала. Замена rs5918 Т-на-С на уровне нуклеотида 1565 приводит к замещению аминокислоты 33 пролина на лейцин с возникновением многочисленных конформационных изменений рецептора ITGB3 [18]. Результаты исследований противоречивы и не позволяют установить, приводят ли эти конформационные изменения к повышению или снижению связывания с иммобилизованным фибриногеном и влиянию на ретракцию фибринового сгустка [19]. Можно предположить, что аллель ITGB3 rs5918 С играет роль в этиологии инсульта, так как обнаружена его взаимосвязь с повышением риска инсульта в других исследованиях [20]. Однако нам не удалось продемонстрировать взаимосвязь ITGB3 с частотой возникновения ИИ в рамках нашего исследования ни в кабардинской, ни и в балкарской популяции.

Ген GP1BA кодирует субъединицу GPIb α тромбоцитарного комплекса гликопротеина GPIb-IX, который состоит из четырех трансмембранных полипептидов, GPIb α дисульфидно связан с GPIb β , а GPIX и GPV нековалентно связаны с комплексом в стехиометрическом соотношении 2:4:2 [17].

Субъединица GPIb α на N-концевом домене несет сайт связывания для фактора фон Виллебранда (VWF), взаимодействие с которым является ключевым для первичного гомеостаза и образования тромба. Нам удалось установить, что генотипы С/Т и Т/Т ассоциированы с повышенным риском развития ИИ в кабардинской популяции.

Фибриноген представляет собой гликопротеин, состоящий из α -, β - и γ -цепей и являющийся ключевым фактором свертывания крови. Он играет важную регулируемую роль в процессе тромбообразования [16]. Данный белок кодируется тремя различными генами, расположенными в локусах q23-q32 на хромосоме 4 [21]. Ранее проведенные исследования продемонстрировали, что полиморфизмы 148 С/Т и 455 G/A β -цепи фибриногена (FGb) могут влиять на концентрацию фибриногена в плазме. Эти два полиморфизма связаны с повышением риска тромбоцистических осложнений [22, 23]. В настоящее время предполагается центральная роль процесса тромбообразования в патогенезе ИИ. Нами продемонстрировано, что наличие А-аллеля сопряжено с развитием ИИ в кабардинской популяции.

Дальнейшие исследования по изучению взаимосвязи полиморфных вариантов различных генов, которые участвуют в контроле патофизиологических процессов, связанных с риском развития инсульта в различных популяциях, дадут возможность понять причины и механизмы развития заболевания, а также разработать скрининговые молекулярно-генетические тесты для определения риска его развития в отдельных популяциях с последующей разработкой профилактических мероприятий.

Выводы

Таким образом, в результате впервые проведенного исследования генетических особенностей в кабардинской и балкарской популяциях выявлены достоверные ассоциации между различными вариантами аллельного полиморфизма генов GP1BA (rs6065), FGB (rs1800790) с развитием

ИИ в популяции кабардинцев. Для полиморфизмов генов ITGB3 (rs5918) и FGB (rs1800790) получены значимые различия в распределении минорных аллелей. Для популяции балкарцев не выявлено достоверных связей изученных полиморфизмов с риском развития ИИ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Donkor ES. Stroke in the 21st Century: A Snapshot of the Burden, Epidemiology, and Quality of Life. *Stroke Res Treat* 2018; 2018: 3238165.
- Стаховская Л.В., Ключихина О.А., Богатырева М.Д., Чугунова С.А. Анализ эпидемиологических показателей повторных инсультов в регионах Российской Федерации (по итогам территориально-популяционного регистра 2009–2014 гг.). *Consilium Medicum*. 2016; 18 (9): 8–11.
[Stakhovskaya L.V., Klochikhina O.A., Bogatyreva M.D., Chugunova S.A. Analysis of epidemiological indicators of recurrent stroke in regions of Russian Federation (on the basis of territorial and population registry 2009–2014). *Consilium Medicum*. 2016; 18 (9): 8–11 (in Russian).]
- Гафарова А.В., Громова Е.А., Панов Д.О. и др. Социальная поддержка и риск инсульта: эпидемиологическое исследование населения в возрасте 25–64 лет в России/Сибири (программа ВОЗ MONICA-psycho-social). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019; 1: 12–20.
[Gafarova A.V., Gromova E.A., Panov D.O. et al. Sotsial'naya podderzhka i risk insul'ta: epidemiologicheskoe issledovanie naseleniia v vozraste 25–64 let v Rossii/Sibiri (programma VOZ MONICA-psycho-social). *Nevrologiia, neiropsikhiatritia, psikhosomatika*. 2019; 1: 12–20 (in Russian).]
- Yesilot N, Putaala J, Bahar SZ, Tatlisumak T. Ethnic and Geographical Differences in Ischaemic Stroke Among Young Adults. *Curr Vasc Pharmacol* 2017; 15 (5): 416–29.
- Dichgans M, Pulit SL, Rosand J. Stroke genetics: discovery, biology, and clinical applications. *Lancet Neurol* 2019; 18 (6): 587–99.
- Мешкова К.С., Гудкова В.В., Стаховская Л.В. Факторы риска и профилактика инсульта. *Земский врач*. 2013; 2 (19): 16–9.
[Meshkova K.S., Gudkova V.V., Stakhovskaia L.V. Faktory riska i profilaktika insul'ta. *Zemskii vrach*. 2013; 2 (19): 16–9 (in Russian).]
- Мешкова К.С., Гудкова В.В., Стаховская Л.В. Зависимость развития инсульта от артериальной гипертензии и вопросы выбора антигипертензивной терапии. *Фарматека*. 2014; 13 (286): 8–13.
[Meshkova K.S., Gudkova V.V., Stakhovskaia L.V. Zavisimost' razvitiia insul'ta ot arterial'noi gipertenzii i voprosy vybora antigipertenzivnoi terapii. *Farmateka*. 2014; 13 (286): 8–13 (in Russian).]
- Menet R, Bernard M, ElAli A. Hyperlipidemia in Stroke Pathobiology and Therapy: Insights and Perspectives. *Front Physiol* 2018; 9: 488.
- Proietti M, Romanazzi I, Romiti GF et al. Real-World Use of Apixaban for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 2018; 49 (1): 98–106.
- Sacco RL, Boden-Albala B, Abel G et al. Race-ethnic disparities in the impact of stroke risk factors: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke* 2001; 32: 1725–31.
- Mc Gruder HF, Malarcher AM, Antoine TL et al. Racial and ethnic disparities in cardiovascular Risk factors among stroke survivors (USA 1999–2001). *Stroke* 2004; 35: 1557–61.
- Sacco RL, Kaufman DE, Gu Q, Zamanillo MC. Race-ethnicity and determinants of intracranial atherosclerotic cerebral infarction. *Stroke* 1995; 26: 14–20.
- Feldmann E, Daneault N, Kwan E et al. Chinese-white differences in the distribution of occlusive cerebrovascular disease. *Neurology* 1990; 40: 1541–5.
- Авдонина М.А., Наседкина Т.В., Иконникова А.Ю. и др. Исследование ассоциаций полиморфных маркеров генов F12, PON1, PON2, NOS2, PDE4D, HIF1A, GPIBA, CYP11B2 с ишемическим инсультом среди русского населения Центральной России. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2012; 112 (2): 51–4.
[Avdonina M.A., Nasedkina T.V., Ikonnikova A.Yu. et al. Issledovanie assotsiatsii polimorfnykh markerov genov F12, PON1, PON2, NOS2, PDE4D, HIF1A, GPIBA, CYP11B2 s ishemicheskim insul'tom sredi russkogo naseleniia Tsentral'noi Rossii. *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2012; 112 (2): 51–4 (in Russian).]
- Лимборская С.А., Сломинский П.А., Скворцова В.И. и др. Полногеномное сканирование в изучении риска развития церебрального инсульта. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2009; 12: 3.
[Limbovskaia S.A., Slominskii P.A., Skvortsova V.I. et al. Polnogenomnoe skanirovanie v izuchenii riska razvitiia tserebral'nogo insul'ta. *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2009; 12: 3 (in Russian).]
- Castaman G, Giacomelli SH, Biasoli C et al. Risk of bleeding and thrombosis in inherited qualitative fibrinogen disorders. *Eur J Haematol* 2019 [Epub ahead of print].

17. Othman M, Emsley J. Gene of the issue: GP1BA gene mutations associated with bleeding. *Platelets* 2017; 28 (8): 832–6.
18. Maguire J, Thakkinstant A, Levi C et al. Impact of COX-2 rs5275 and rs20417 and GPIIb rs5918 polymorphisms on 90-day ischemic stroke functional outcome: a novel finding. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2011; 20 (2): 134–44.
19. Van Goor ML, Gomez Garcia E, Brouwers GJ et al. PLA1/A2 polymorphism of the platelet glycoprotein receptor IIb/IIIa in young patients with cryptogenic TIA or ischemic stroke. *Thromb Res* 2002; 108: 63–5.
20. Szolnoki Z, Somogyvari F, Kondacs A et al. Evaluation of the modifying effects of unfavorable genotypes on classical clinical risk factors for ischemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1615–20.
21. Fish RJ, Neerman-Arbez M. Fibrinogen gene regulation. *Thromb Haemost* 2012; 108: 419–26.
22. Hu X, Wang J, Li Y et al. The β -fibrinogen gene 455G/A polymorphism associated with cardioembolic stroke in atrial fibrillation with low CHA2DS2-VaSc score. *Sci Rep* 2017; 7 (1): 17517.
23. Wu G, Cai H, Cai H et al. Effect of the -148C/T, 448G/A, and -854G/A Polymorphisms of the β -Fibrinogen Gene on the Risk of Ischemic Stroke in Chinese Population. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015; 24 (7): 1577–90.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Хасанова Лиана Темборовна – соискатель каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: kabarda_89@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5617-4497>

Сломинский Петр Андреевич – д-р биол. наук, проф., зам. дир. по научной работе ФГБУН ИМГ, зав. лаб. молекулярной генетики наследственных болезней ФГБУН ИМГ, ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: paslominsky@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3530-0655>

Лайпанова Людмила Руслановна – аспирант каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: mizheva54@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-58716648>

Чипова Динара Туземовна – канд. мед. наук, зав. первично-сосудистым отд-нием ГБУЗ ГКБ №1. E-mail: dinara.chipova@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2680-7764>

Шомахова Вера Львовна – канд. мед. наук, зав. отд-нием неврологии для больных с ОНМК ГБУЗ РКБ. E-mail: Shoma1969@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2565-0355>

Шамалов Николай Анатольевич – д-р мед. наук, и.о. дир. ФГБУ ФЦЦПИ, гл. внештатный невролог Департамента здравоохранения г. Москвы. E-mail: shamalovn@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6250-0762>

Liana T. Khasanova – candidate, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: kabarda_89@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5617-4497>

Petr A. Slominsky – D. Sci. (Biol.), Institute of Molecular Genetics, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: paslominsky@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3530-0655>

Liudmila R. Laypanova – Graduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: mizheva54@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-58716648>

Dinara T. Chipova – Cand. Sci. (Med.), City Clinical Hospital №1. E-mail: dinara.chipova@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2680-7764>

Vera L. Shomahova – Cand. Sci. (Med.), Republican Clinical Hospital. E-mail: Shoma1969@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2565-0355>

Nikolai A. Shamalov – D. Sci. (Med.), Federal Center for Cerebrovascular Pathology and Stroke. E-mail: shamalovn@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6250-0762>

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.09.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 31.10.2019

Случай энцефалопатии Вернике неалкогольного генеза

А.В. Сердюк^{✉1}, Е.А. Ковражкина², Н.Г. Абрамова³

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

²ФГБУ «Федеральный центр цереброваскулярной патологии и инсульта», Москва, Россия;

³ГБУЗ «Городская клиническая больница №31», Москва, Россия

[✉]aserdyuk@gmail.com

Аннотация

Энцефалопатия Вернике (ЭВ) – труднораспознаваемое, но потенциально курабельное с помощью высоких доз тиамина заболевание, относящиеся к ургентным состояниям. При отсутствии специфического лечения либо при позднем его начале ЭВ переходит в синдром Корсакова (синдром Вернике–Корсакова). Хотя ЭВ чаще всего развивается у пациентов с алкоголизмом, многие случаи ЭВ имеют неалкогольный генез. Представляем случай ЭВ у пациентки 46 лет, отрицающей злоупотребление алкоголем, но имеющей в анамнезе ограничения в питании с выраженным похудением, что, по-видимому, и стало причиной дефицита тиамина. Проводился дифференциальный диагноз с инсультом, стволовым энцефалитом, синдромом Миллера–Фишера. Несмотря на проведенное лечение, даже через 4 мес после выписки из стационара у пациентки сохраняются атактические и мнестические нарушения. Представленный случай демонстрирует трудности диагностики ЭВ у пациентов без явного алкогольного анамнеза.

Ключевые слова: энцефалопатия Вернике, дефицит тиамина, мнестические нарушения.

Для цитирования: Сердюк А.В., Ковражкина Е.А., Абрамова Н.Г. Случай энцефалопатии Вернике неалкогольного генеза. Consilium Medicum. 2019; 21 (9): 44–47. DOI: 10.26442/20751753.2019.9.190458

Clinical Case

Case of Wernicke's encephalopathy non-alcoholic genesis

Anna V. Serdiuk^{✉1}, Elena A. Kovrazhkina², Natalia G. Abramova³

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Federal Center for Cerebrovascular Disease and Stroke, Moscow, Russia;

³City Clinical Hospital №31, Moscow, Russia

[✉]aserdyuk@gmail.com

Abstract

Wernicke's encephalopathy (WE) is a difficult to recognize, but potentially curable disease with high doses of thiamine, related to urgent conditions. In the absence of specific treatment, or at a late start, WE turns into Korsakov syndrome (Wernicke–Korsakov syndrome). Although WE most often develops in patients with alcoholism, many of WE cases have non-alcoholic genesis. We present the case of WE in a 46-year-old patient who denies alcohol abuse but has a history of food restriction with significant weight loss, which, apparently, was the cause of thiamine deficiency. Differential diagnosis was performed with stroke, stem encephalitis and Miller–Phisher syndrome. Despite the treatment, even after 4 months after discharge from the hospital, the patient still has atactic and mnesic disorders. The presented case demonstrates the difficulty of diagnosing WE in patients without a clear alcoholic history.

Key words: Wernicke's encephalopathy, thiamine deficiency, mnesic disorders.

For citation: Serdiuk A.V., Kovrazhkina E.A., Abramova N.G. Case of Wernicke's encephalopathy non-alcoholic genesis. Consilium Medicum. 2019; 21 (9): 44–47. DOI: 10.26442/20751753.2019.9.190458

Алкогольная энцефалопатия впервые была описана офтальмологом А. Gayet (1875 г.) и неврологом К. Wernicke. В 1881 г. К. Wernicke описал внезапно развившееся заболевание с тяжелыми неврологическими и психическими расстройствами и летальным исходом, которое предложил называть верхним геморрагическим полиоэнцефалитом. В современной терминологии это заболевание носит название «энцефалопатия Вернике» (ЭВ), реже используется термин «энцефалопатия Гайе–Вернике». Несколькими годами позже С.С. Корсаков в своей докторской диссертации «Об алкогольном параличе» описал психические расстройства в виде тяжелых нарушений памяти, преимущественно краткосрочной, развивающиеся у страдающих алкоголизмом лиц. Эти нарушения сопровождались множественными поражениями нервной системы («множественным невритом»), поэтому описанное заболевание С.С. Корсаков назвал «полиневритическим психозом». И сам С.С. Корсаков, и позже К. Bonhoeffer предполагали возможность и неалкогольного происхождения указанного заболевания [1].

Позже было обнаружено, что и ЭВ, и корсаковский синдром имеют единую причину – дефицит тиамина. Концепция синдрома Вернике–Корсакова была сформирована в 1971 г. М. Victor и соавт. [2, 3]. Авторы учитывали этиологическое и морфологическое единство обоих состояний, динамическую связь клинических проявлений (ЭВ может предшествовать корсаковскому синдрому, но оба заболевания могут развиваться также как отдельные состояния). С тех пор термин «синдром Вернике–Корсакова» широко используется в научной литературе.

Причиной развития данного заболевания, как уже сказано, служит дефицит тиамина (витамина В₁), связанный с недоеданием, нарушением всасывания данного витамина, нарушением превращения тиамин в тиаминпирофосфат, являющийся коферментом тиаминпирофосфатзависимых ферментов – α-кетоглутаратдегидрогеназы, пируватдегидрогеназы и транскетолазы [1, 2, 4]. Причиной недостатка витамина может быть также повышенный метаболизм (при сепсисе, онкопатологии, гипертиреозе) [4, 5]. Нехватка тиамин приводит к его недостаточному содержанию в ткани мозга, снижению активности тиаминпирофосфатзависимых ферментов, участвующих в цикле Кребса и пентозофосфатном цикле, что влечет за собой развитие локального лактат-ацидоза, нарушение работы митохондрий, угнетение процессов тканевого дыхания, снижение энергетического потенциала нейронов и клеток глии. При этом субоптимальное функционирование клеток нервной ткани развивается задолго до появления клиники ЭВ. При участии тиаминпирофосфатзависимых ферментов осуществляется метаболизм углеводов, поэтому чрезмерное поступление последних на фоне дефицита тиамин (в том числе и ятрогенное, когда пациентам с алкоголизмом с целью детоксикации вводят растворы глюкозы) способно привести к провокации ЭВ с быстрым развитием клинических проявлений [1, 2, 5, 6].

Патоморфологическую основу обоих состояний составляют дегенеративные изменения околожелудочкового и околоводопроводного серого вещества, медиодорсальных ядер зрительного бугра, мамиллярных тел, гипоталамуса и покрышки среднего мозга с вторичным глиозом, кровоиз-

линиями и гибелью нейронов. При корсаковском синдроме нарушается проводимость мамиллярно-таламических путей, имеющих важное значение в формировании и консолидации памяти [1, 2].

Клиническая картина ЭВ характеризуется классической триадой: глазодвигательные нарушения (офтальмоплегия, нистагм), мозжечковая атаксия, психические нарушения (обычно помрачение сознания по аментивному типу) [1–6]. Болезнь часто развивается при общем истощении, на фоне снижения массы тела, может сопровождаться полинейропатией [7, 8]. Возможны дополнительные офтальмологические (отек дисков зрительных нервов, кровоизлияния в сетчатку) и вегетативные (снижение температуры тела, тахикардия в покое, рвота, выраженная слабость) расстройства [1–3]. Утяжеление симптоматики может прогрессировать по типу угнетения сознания, вплоть до комы. Критерии Саине для диагностики ЭВ включают [5]:

- 1) дефицит питания;
- 2) глазодвигательные нарушения;
- 3) мозжечковую дисфункцию;
- 4) психические и/или мнестические нарушения.

Заболевание сложно для диагностики, так как указанная классическая триада встречается лишь в каждом 10-м случае. По некоторым данным, до 80% случаев ЭВ остаются клинически нераспознанными и выявляются «как находка» при аутопсии или нейровизуализационном исследовании [1–6].

Корсаковский синдром проявляется фиксационной амнезией (память на прошлые события – до момента развития заболевания – остается сохранной), с дезориентацией в результате мнестических расстройств в месте и времени, конфабуляциями, которые заполняют «лакуны» памяти. Он имеет такие же этиологию и патогенез, как и ЭВ, важное различие заключается в степени обратимости расстройства. Если при ЭВ предполагается наличие лишь биохимических сдвигов, обратимых при своевременном и адекватном лечении, то при корсаковском синдроме, как правило, наступают необратимые структурные изменения [1, 2, 4].

Хотя оба состояния чаще всего развиваются при алкоголизме, они нозологически неспецифичны. Описаны многочисленные случаи ЭВ и корсаковского синдрома неалкогольного генеза, причиной их также является недостаток поступления и/или утилизации тиамина. Синдром Вернике–Корсакова развивается при тяжелой рвоте беременных [8, 9], заболеваниях желудочно-кишечного тракта [10], операциях на желудке и кишечнике, в том числе в бариатрической хирургии [7, 11, 12], при голодании и соблюдении изнуряющих диет [13–15], нервной анорексии [16], онкопатологии и химиотерапии (как следствие повышенного метаболизма и рвоты при приеме химиопрепаратов) [17].

Диагностика ЭВ прежде всего клиническая, основанная на данных анамнеза и осмотра, так как однозначных параклинических маркеров для этой патологии не существует. Однако, как уже было сказано, классическая картина ЭВ развивается не более чем в каждом 10-м случае, особенно при отсутствии алкогольного анамнеза. В диагностике может помочь определение концентрации тиамина в крови и транскетолазы эритроцитов [4], но описаны случаи заболевания при нормальном и даже повышенном содержании тиамина в крови [18]. Могут помочь и данные нейровизуализации. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга выявляет билатеральный симметрично усиленный сигнал на T2-взвешенных изображениях и в режиме FLAIR в переднем и дорсомедиальном ядрах таламуса, верхних и нижних бугорках четверохолмия, сосцевидных телах, веществе мозга, окружающим водопровод и III желудочек [4, 19]. Однако подобной картины на МРТ может и не быть, особенно на обратной стадии только биохимических изменений. Преобладание бессимптомных и атипичных форм болезни требует особой настороженности в от-

ношении развития ЭВ у лиц с хроническим алкоголизмом, алиментарной недостаточностью, резкой потерей массы тела, что позволяет предполагать поливитаминовую недостаточность, в частности дефицит тиамина [1, 2, 20, 21].

ЭВ считается неотложным состоянием [1, 2, 4], смертность при котором может достигать 17% [5]. В отсутствие лечения или при применении низких доз тиамина (50–100 мг) более 80% ЭВ заканчиваются корсаковским синдромом, при котором полное выздоровление возможно лишь в редких случаях (до 20%) [2, 5]. Лечение и предупреждение развития синдрома Вернике–Корсакова заключаются во введении высоких доз тиамина. Неотложная (в первые 48–72 ч после появления симптомов) и адекватная заместительная терапия при ЭВ позволяет избежать летального исхода и перехода болезни в корсаковский синдром [1, 2, 5]. Лечение начинают с парентерального (предпочтительно внутривенного) введения высоких доз тиамина (по 200–500 мг 3 раза в сутки) в течение 5–7 дней с последующим переходом на таблетированный прием (по 100 мг 3 раза в день) [2, 20]. При ЭВ продолжительность приема тиамина должна составлять 2–3 мес, при корсаковском синдроме – до 2 лет [1, 2]. Учитывая часто бессимптомное течение болезни, при подозрении на скрытую ЭВ вводят внутривенно или внутримышечно по 100–200 мг тиамина в течение 3–5 дней с последующим пероральным приемом по 100 мг 3 раза в день в течение 1–2 нед, далее – по 100 мг в день однократно [2, 20]. Пациентам с возможностью наличия скрытого дефицита тиамина (при алкоголизме, недостатке питания, заболеваниях желудочно-кишечного тракта, после бариатрических операций) во избежание ятрогенной ЭВ не следует вводить растворы глюкозы, которая метаболизируется тиаминпирофосфатзависимыми ферментами [1, 2, 4, 20].

Таким образом, ЭВ – труднораспознаваемое, но потенциально курабельное заболевание. Трудности в диагностике создают как наличие бессимптомных и «неклассических» форм, так и развитие заболевания у лиц, не страдающих алкоголизмом. Представляем собственное наблюдение пациентки с ЭВ неалкогольного генеза.

Пациентка К. 46 лет поступила в отделение нейрореанимации ГБУЗ «Городская клиническая больница №31» 06.01.2019 с жалобами на несистемное головокружение, тошноту, слабость в ногах, нарушение зрения (двоение предметов), где ей поставили диагноз: ишемический инсульт в вертебрально-базилярной системе от 06.01.2019, неуточненный патогенетический вариант. Атеросклероз сосудов головного мозга. Гипертоническая болезнь III стадии, 3-й степени, риск 4. Миопия тяжелой степени. Переведена в неврологическое отделение 08.01.2019.

Анамнез заболевания: ухудшение самочувствия с 20-х чисел декабря 2018 г., появились заложенность носа и слизистые выделения, чувство дискомфорта, «стянутости» лица, однократно отметила повышение температуры тела до 37,3°C. Заподозрила у себя гайморит, так как несколько лет назад перенесла его, стала принимать линкомицин с положительным эффектом и продолжила ходить на работу (работает диспетчером в Объединенной диспетчерской службе). Через несколько дней появились тошнота и рвота после каждого приема пищи, однократный неоформленный стул. Антибиотик принимала прекратила, к врачу не обращалась. Утром после пробуждения 06.01.2019 отметила появление двоения перед глазами, косоглазия, слабости в ногах. Госпитализирована бригадой скорой медицинской помощи в ГБУ ГКБ №31.

Анамнез жизни: страдает миопией высокой степени, носит контактные линзы. Употребление алкоголя, курение отрицает. Перенесла кесарево сечение. В течение нескольких лет ухаживает за мужем, перенесшим инсульт. Считает, что уход за ним ее поглощает настолько, что она может забыть о чувстве голода и пропустить прием пищи. Значительно похудела, но массу тела не контролировала, поэто-

му потерю ее оценивает по-разному – от 16 до 30 кг за последний год.

Объективно при осмотре: состояние средней степени тяжести. Питание достаточное. Кушингоидное лицо при общем астеническом телосложении, гирсутизм. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Артериальное давление при поступлении 150/90 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений – 85 в минуту. Живот мягкий, безболезненный.

Неврологический статус: контакту доступна, ориентирована в месте, времени, собственной личности. Вялая, заторможенная, на вопросы отвечает кратко, критика к своему состоянию снижена. Речь правильная. Менингеальных знаков нет. Черепные нервы: зрачки равны; движения глазных яблок ограничены – наружная двусторонняя офтальмоплегия, симптом Гертвига–Мажанди (выше правое глазное яблоко), сходящееся косоглазие за счет правого глазного яблока. Птоза нет. Экзофтальм двусторонний. Выраженная диплопия. Лицо симметрично. Глотание, фонация не нарушены. Язык по средней линии. Парезов нет. Мышечный тонус не изменен, симметричен. Сухожильные рефлексы симметричны, невысокие. Четких патологических знаков нет. Указывает на болевую гиперестезию с нижней трети обеих голеней и на стопах. Глубокая чувствительность не нарушена. Координаторные пробы выполняет нечетко. Грубая атаксия при ходьбе. Тазовых расстройств нет.

С учетом наличия общемозговой и очаговой неврологической симптоматики, острого развития симптоматики, указания на перенесенную инфекцию в дебюте заболевания, указания на значительную потерю массы тела за последний год, наличия признаков полинейропатии у больной проводился дифференциальный диагноз между ишемическим инсультом в вертебрально-базиллярной системе, аутоиммунным энцефалитом, синдромом Миллера–Фишера и ЭВ. Ех *juvantibus* назначены преднизолон 1 мг/кг в таблетках утром и инфузионная витаминотерапия.

Через несколько дней на фоне проводимого лечения у больной выявлены восстановление критики, оживление эмоциональной реакции, уменьшение выраженности глазодвигательных расстройств, регресс диплопии, но появление нарушений памяти в виде фиксационной амнезии с конфабуляциями и амнезии острого периода заболевания, что позволило однозначно диагностировать ЭВ.

При осмотре через неделю нахождения в стационаре: состояние ближе к удовлетворительному. В неврологическом статусе по сравнению с предыдущим осмотром отмечаются более живая эмоциональная реакция, восстановление критики, амнезирует события острого периода болезни. Имеется неустойчивость внимания. Контактна, ориентирована. Эмоционально лабильна. Гипервентиляция при волнении, побледнение кожных покровов. Речь правильная. Менингеальных знаков нет. Черепные нервы: зрачки равны; движения глазных яблок ограничены – при взгляде в стороны не доводит глаза до наружной спайки с истощающимся нистагмом. Птоза нет. Экзофтальм двусторонний. Лицо симметрично. Глотание, фонация не нарушены. Язык по средней линии. Парезов нет. Мышечный тонус не изменен, симметричен. Сухожильные рефлексы симметричны, невысокие с рук, отсутствуют с ног. Четких патологических знаков нет. Болевая гиперестезия с нижней трети обеих голеней и на стопах, жалобы на боли в ногах. Координаторные пробы выполняет с интенцией и атаксией, больше выраженной в ногах. Динамическая атаксия при ходьбе. Тазовых расстройств нет.

Дополнительные методы обследования: общий анализ крови, общий анализ мочи – без патологии. Биохимический анализ крови: незначительное повышение уровня С-реактивного белка до 3,39 мг/л, повышение уровня трансаминаз – аланинаминотрансфераза 39,9 ед/л, аспартатаминотрансфераза 110,4 ед/л. Общий анализ ликвора: цитоз 2/3, белок 0,936 г/л, глюкоза 4,2 ммоль/л.

Электрокардиография: синусовая тахикардия со дня поступления (зарегистрирована частота сердечных сокращений от 110 до 90 уд/мин), горизонтальное положение электрической оси сердца без острой очаговой патологии миокарда.

Рентгенография органов грудной клетки: легочные поля прозрачны, тень средостения не расширена, не смещена.

Рентгенография околоносовых пазух: признаки снижения пневматизации гайморовых пазух (без патологического содержимого и уровней жидкости), больше слева.

Компьютерная томография головного мозга: патологических изменений вещества головного мозга не выявлено, неравномерное утолщение слизистой оболочки обеих верхнечелюстных пазух. Компьютерно-томографическая ангиография интракраниальных сосудов без патологических изменений.

МРТ головного мозга: в белом веществе головного мозга перивентрикулярно единичные очаги, вероятно, сосудистого генеза. Желудочки головного мозга незначительно расширены, симметричны. Конвекситальные субарахноидальные пространства и борозды умеренно расширены. Хиазмально-селлярная область без особенностей. Мозжечок и ствол мозга в норме. Слизистая оболочка верхних челюстных пазух утолщена до 0,5 мм, больше слева, выявлена слабовыраженная двусторонняя задняя стафилома, рекомендована консультация окулиста.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) брахиоцефальных артерий без патологических изменений.

УЗИ брюшной полости и почек: диффузные изменения в паренхиме поджелудочной железы, признаки жировой инфильтрации печени, умеренное увеличение ее размеров.

УЗИ вен и артерий нижних конечностей – без патологии.

Электронейромиография (ЭНМГ) от 11.01.2019: амплитуда М-ответов и скорости проведения возбуждения по периферическим нервам верхних и нижних конечностей – в пределах нормативных значений. Выявлено полное отсутствие F-ответов на верхних и нижних конечностях – ЭНМГ-признаки полирадикулопатии.

ЭНМГ от 18.01.2019: выявлены отсутствие сенсорных ответов тестированных икроножных нервов, снижение амплитуды М-ответов и скорости проведения возбуждения на голени правого малоберцового нерва, множественные выпадения F-ответов малоберцовых нервов, нормальные амплитуда М-ответов и скорость проведения возбуждения задних большеберцовых нервов – ЭНМГ-картина сенсорной аксонально-демиелинизирующей полинейропатии нижних конечностей. По сравнению с предыдущей ЭНМГ отмечается положительная динамика в виде появления F-ответов большеберцовых нервов. При игольчатой электромиографии в тестируемых мышцах нижних конечностей спонтанной активности, признаков текущей денервации нет; параметры отдельных потенциалов двигательных единиц изменены по невральному типу (увеличенной амплитуды, умеренно сниженной длительности).

Эндокринолог: идиопатический гирсутизм. Нарушение толерантности к глюкозе. Дислипидемия (гипертриглицеридемия). Экзофтальм обоих глаз.

Оториноларинголог: перенесенный гайморит.

Окулист: миопия высокой степени, ангиопатия сетчатки обоих глаз.

Выписана 24.01.2019 в удовлетворительном состоянии с регрессом диплопии, уменьшением глазодвигательных и атактических расстройств и с рекомендацией продолжить принимать бенфотиамин 150 мг – 1 драже 2 раза в день 3–4 нед, затем 1 драже 1 раз в день 2–3 нед.

Катамнез при общении по телефону: амбулаторно больная принимала в течение 3 мес Нейромультивит по 1 таблетке 3 раза в день. Через 4 мес после выписки из больницы у больной сохраняются неустойчивость при ходьбе, из-за чего она не может ходить на высоких каблуках, и нарушения памяти, которые сильно мешают ей в работе.

Обсуждение

В представленном примере глазодвигательные нарушения и мозжечковая атаксия у пациентки развились остро, якобы после перенесенной «вирусной инфекции». Хотя при первичном осмотре у пациентки и выявлялись психические нарушения (апатия, снижение критики к своему состоянию), но сознание и ориентировка не нарушались. Также у больной выявлялись признаки полинейропатии (боли в ногах, чувствительные нарушения по полиневритическому типу на голенях и стопах, снижение сухожильных рефлексов с ног, изменения при ЭНМГ). Все эти признаки в совокупности («инфекция» в дебюте, стволые, полиневритические и негрубые психические нарушения) заставили проводить дифференциальный диагноз с такими состояниями, как аутоиммунный стволый энцефалит и синдром Миллера–Фишера. На МРТ головного мозга изменений выявлено не было, что не исключает диагноза как аутоиммунного стволного энцефалита, так и ЭВ, при которых МРТ позволяет поставить верный диагноз, но в ряде случаев нейровизуализационных изменений может не быть [19].

На фоне парентерального (внутривенно капельно) назначения тиамина у пациентки отмечен быстрый регресс глазодвигательных нарушений (регрессировала диплопия, значительно уменьшилась выраженность наружной офтальмоплегии), но сохранялась атаксия и выявились психические нарушения в виде эмоциональной лабильности, неустойчивости внимания, нарушений кратковременной памяти с конфабуляциями, амнезии острого периода болезни. При дальнейшем лечении (тиамин парентерально, лечебная физкультура) выраженность атактических и психических нарушений у пациентки уменьшилась, но даже через 4 мес у пациентки сохраняются атактические и мнестические расстройства.

Такая динамика болезни (постепенный регресс офтальмоплегии, присоединение элементов корсаковского синдрома) и указание на недостаточное питание в анамнезе (похудела на 30 кг за год) позволили выставить диагноз ЭВ. ЭВ часто развивается у лиц, не злоупотребляющих алкоголем, однако именно у них клиническая картина может быть атипичной, что – как в описанном случае – затрудняет диагностику [1, 2, 4, 6, 21]. При недостатке поступления витаминов из-за ограничений питания описаны случаи ЭВ при бариатрических операциях на желудке, нервной анорексии, голодании [10–12, 14–16]. Н. Onishi и соавт. [15] описали случай дефицита тиамина у ухаживающего за пациентом, страдающим онкологическим заболеванием, которому – как и нашей больной – некогда было поесть и позаботиться о себе. У нашей пациентки также выявлена полинейропатия, тоже являющаяся следствием дефицита тиамина. Н. Chang и соавт. [7] описали молодого пациента после бариатрической операции на желудке, у которого дефицит тиамина проявился как ЭВ, так и тяжелой полирадикулонейропатией. Недостатком нашего наблюдения является отсутствие данных о сывороточной концентрации тиамина, однако известно, что ЭВ может развиваться и при нормальном содержании тиамина в крови [18].

Таким образом, представлен случай ЭВ неалкогольного генеза, продемонстрировавший трудности диагностики этого состояния у не страдающих алкоголизмом лиц и необходимости учета возможности клинически явного дефицита тиамина при анамнестических указаниях на недостаточность питания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Сиволоп Ю.П., Дамулин И.В. Энцефалопатия Вернике и корсаковский психоз: клинико-патогенетические соотношения, диагностика и лечение. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2013; 6 (2): 20–6. [Sivolop Ju.P., Damulin I.V. Entsefalopatiia Vernike i korsakovskii psikhoz: kliniko-patogeneticheskie sootnosheniia, diagnostika i lechenie. Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova. 2013; 6 (2): 20–6 (in Russian).]
2. Сиволоп Ю.П., Дамулин И.В. Синдром Вернике–Корсакова. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014; 4: 76–80. [Sivolop Ju.P., Damulin I.V. Sindrom Vernike–Korsakova. Nevrologiia, neiropsikhiatriia, psikhosomatika. 2014; 4: 76–80 (in Russian).]
3. Victor M, Adams RD, Collins GH. The Wernicke–Korsakoff syndrome. A clinical and pathological study of 245 patients, 82 with postmortem examinations. Contemp Neurol Ser 1971; 7: 1–206.
4. Григорьева В.Н., Гузанова Е.В., Мухин В.В. Энцефалопатия Вернике, центральный pontинный миелолиз, и полиневропатия у больных с неукротимой рвотой беременных (hyperemesis gravidarum). Неврол. журн. 2016; 3: 131–41. DOI: 10.18821/1560-9545-2016-21-3-131-141. [Grigor'eva V.N., Guzanova E.V., Mukhin V.V. Entsefalopatiia Vernike, tsentral'nyi pontinnyi mielinoliz, i polinevropatiia u bol'nykh s neukrotimoi rvotoi beremennykh (hyperemesis gravidarum). Nevrol. zhurn. 2016; 3: 131–41. DOI: 10.18821/1560-9545-2016-21-3-131-141 (in Russian).]
5. Day GS, del Campo CM. Wernicke encephalopathy: a medical emergency. CMAJ 2014; 186 (8).
6. Lough ME. Wernicke's encephalopathy: expanding the diagnostic toolbox. Neuropsychol Rev 2012; 22 (2): 181–94.
7. Chang HW, Yang PY, Han TI, Meng NH. Wernicke encephalopathy concurrent with polyradiculoneuropathy in a young man after bariatric surgery: a case report. Medicine (Baltimore) 2019; 98 (10): e14808. DOI: 10.1097/MD.00000000000014808
8. Nagarajan E, Rupareliya C, Bollu P. Wernicke's encephalopathy as a rare complication of hyperemesis gravidarum: a case report and review of literature. Cureus 2018; 10 (5): e2597. DOI: 10.7759/cureus.2597
9. Talib V, Sultana S, Hamad A, Yaqoob U. Wernicke encephalopathy due to hyperemesis gravidarum in pregnancy: a case report. Cureus 2018; 10 (7): e2991. DOI: 10.7759/cureus.2991
10. Gungor Doğan I, Uzun Altıokka G, Turker F et al. Wernicke's encephalopathy due to non-alcoholic gastrointestinal tract disease. Arch Neuropsychiatry 2018; 55: 307–14.
11. Oudman E, Wijnia JW, van Dam M et al. Preventing Wernicke encephalopathy after bariatric surgery. Obesity Surgery 2018; 28: 2060–8.
12. Hamilton LA, Darby SH, Hamilton AJ et al. Case report of Wernicke's encephalopathy after sleeve gastrectomy. Nutr Clin Pract 2018; 33 (4): 510–4. DOI: 10.1177/0884533617722758
13. Tan TXZ, Lim KC, Chan Chung S, Aung T. Starvation-induced diplopia and weakness: a case of beriberi and Wernicke's encephalopathy. BMJ Case Rep 2019; 12 (1).
14. Karakostas S, Galani D, Korela D et al. Missing the early signs of thiamine deficiency. A case associated with a liquid-only diet. Nutr Neurosci 2018; 1–3. DOI: 10.1080/1028415X.2018.1507964
15. Onishi H, Ishida M, Uchida N et al. Thiamine deficiency observed in a cancer patient's caregiver. Palliat Support Care 2019; 1–3. DOI: 10.1017/S1478951518001001
16. Oudman E, Wijnia JW, Oey MJ et al. Preventing Wernicke's encephalopathy in anorexia nervosa: a systematic review. Psychiatry Clin Neurosci 2018; 72 (10): 774–9. DOI: 10.1111/pcn.12735
17. Onishi H, Ishida M, Kagamu H et al. Wernicke encephalopathy in a lung cancer patient during treatment with nivolumab. Palliat Support Care 2018; 1–3. DOI: 10.1017/S1478951518000469
18. Davies SB, Joshua FF, Zagami AS. Wernicke's encephalopathy in a nonalcoholic patient with a normal blood thiamine level. Med J Aust 2011; 194 (9): 483–4.
19. Manzo G, De Gennaro A, Cozzolino A et al. MR imaging findings in alcoholic and nonalcoholic acute Wernicke's encephalopathy: a review. Biomed Res Int 2014; 24: 503–96.
20. Latt N, Dore G. Thiamine in the treatment of Wernicke encephalopathy in patients with alcohol use disorders. Intern Med J 2014; 44 (9): 911–5. DOI: 10.1111/imj.12522
21. Abbas SA, Abboud H, Chalah MA et al. Isolated mammillary bodies damage – an atypical presentation of Wernicke syndrome. Behav Sci 2018; 8 (104). DOI: 10.3390/bs8110104

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Сердюк Анна Владимировна – канд. мед. наук, ассистент каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: aserdyuk@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9287-966X>

Ковражкина Елена Анатольевна – ст. науч. сотр. ФГБУ ФЦППИ. E-mail: elekov2@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2898-8968>

Абрамова Наталья Григорьевна – врач-невролог отд-ния оказания помощи больным с инсультом ГБУЗ ГКБ №31

Anna V. Serdiuk – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: aserdyuk@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9287-966X>

Elena A. Kovrazhkina – Senior Res. Officer, Federal Center for Cerebrovascular Pathology and Stroke. E-mail: elekov2@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2898-8968>

Natalia G. Abramova – neurologist, City Clinical Hospital №31

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.07.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 31.10.2019

На приеме – пожилой коморбидный пациент: расставляем акценты

В.Н. Шишкова✉

¹ГБУЗ «Центр патологии речи и нейрореабилитации» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

✉veronika-1306@mail.ru

Аннотация

Феномен демографического старения населения отмечается сегодня в большинстве развитых стран мира. Согласно критериям демографическое старение страны определяется долей ее граждан старше 65 лет, однако самая быстрорастущая возрастная группа в мире – это люди старше 80 лет. К середине столетия 1/5 пожилых людей в мире будут в возрасте от 80 лет и старше. Известным фактом является ухудшение состояния здоровья человека с возрастом, так как сам возраст – сильный фактор риска многих заболеваний. Большинство пожилых людей имеют несколько хронических заболеваний, т.е. являются коморбидными пациентами. Современная система оказания медицинской помощи направлена, как правило, на лечение одного основного заболевания, но в отношении пожилого человека, имеющего одновременно несколько серьезных хронических заболеваний, такой подход не может быть оптимальным. Грамотным в этом случае будет применение клинического подхода, учитывающего не только все имеющиеся патологии, но также функциональную и когнитивную сохранность пожилого человека. Сегодня установлено, что прогноз и качество жизни пожилых людей зависят не столько от количества имеющихся хронических болезней, сколько от развившихся гериатрических синдромов. Гериатрический синдром – это многофакторное возрастассоциированное клиническое состояние, ухудшающее качество жизни и повышающее риск неблагоприятных исходов, таких как госпитализация, потеря независимости и смерть. К распространенным гериатрическим синдромам относят: когнитивные нарушения, депрессию, сенсорные дефициты (снижение зрения и слуха), падения, эдентулизм (потеря зубов), синдром старческой астении (СА) и др. Тактика ведения пожилого пациента с коморбидностью должна учитывать наличие СА, жизненные приоритеты больного и быть ориентированной на улучшение качества жизни, а также поддержание автономности пациента в быту. При выборе лекарственной терапии больных с синдромом СА следует принимать во внимание наличие других гериатрических синдромов, а также выраженность когнитивных нарушений, затрудняющих правильный прием препаратов и снижающих приверженность терапии. Лечение когнитивных нарушений преследует две основные цели: замедление темпа прогрессирования и уменьшение выраженности уже имеющихся нарушений с целью улучшения качества жизни пациентов и их родственников. Лечение должно быть направленным на причину развития нарушений, учитывая всю коморбидность. Естественной защитной и реакцией мозга с первых минут повреждения является синтез нейротрофических факторов и рецепторов к ним, способных оказывать влияние и на выживаемость нейронов, что обуславливает применение препаратов с нейротрофическими свойствами. Церебролизин – пептидергический препарат с доказанной *in vitro* и *in vivo* нейронспецифической нейротрофической активностью, аналогичной действию собственных нейротрофических факторов.

Ключевые слова: пожилые пациенты, коморбидность, когнитивные нарушения, Церебролизин.

Для цитирования: Шишкова В.Н. На приеме – пожилой коморбидный пациент: расставляем акценты. Consilium Medicum. 2019; 21 (9): 48–53. DOI: 10.26442/20751753.2019.9.190500

Review

An elderly comorbid patient: prioritizing

Veronika N. Shishkova✉

¹Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation, Moscow, Russia;²Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

✉veronika-1306@mail.ru

Abstract

Population ageing phenomena is observed in most of the developed countries. According to the present criteria population ageing is determined by the percent of its citizens older than 65 years. Although the most rapidly increasing age group in the world includes people older than 80 years. By the midpoint of the century 1/5 of all the senior people in the world will be 80 years and older. It is well known that person's health deteriorates with age as the age itself is a risk factor for many disorders. Most of the seniors have several chronic disorders, in other words are comorbid. The modern healthcare system is focused on treatment of one primary condition but when it comes to senior patients who have several severe chronic disorders at the same time this is not a preferable approach. Use of clinical approach with consideration of all existing pathologies as well as functional and cognitive abilities of senior people will be most appropriate in this case. It is determined that prognosis and quality of life of seniors depend not only on the amount of chronic disorders but also on the developed geriatric syndromes. Geriatric syndrome is a multifactor age-associated clinical condition that deteriorates the quality of life and increases risk of adverse outcomes such as hospital admission, loss of independence and death. Frequent geriatric syndromes include cognitive decline, depression, sensory deficits (vision and hearing loss), falls, edentulism (teeth loss), senile asthenia (SA) syndrome and others. In management of comorbid patients SA and patient's life priorities should be considered. Treatment should be focused on increase of quality of life and support of patient's independence in everyday life. When choosing therapy for patients with SA syndrome other existing geriatric syndromes should be considered as well as severity of cognitive decline that makes it difficult for the patients to use the medications correctly and decreases compliance. Treatment of cognitive disorders has two main aims: to slow the progression and decrease severity of existing disorder in order to increase the quality of life of patients and their relatives. The treatment should be aimed at the cause of the decline with consideration of comorbidity. Synthesis of neurotrophic factors and their receptors that can influence neurons' survival is a natural brain defense mechanism that activates after the first minutes of damage. That explains the use of medications with neurotrophic action. Cerebrolysin is a peptidergic medication with proven *in vitro* and *in vivo* neurospecific neurotrophic action similar to action of native neurotrophic factors.

Key words: elderly patients, comorbidity, cognitive disorders, Cerebrolysin.

For citation: Shishkova V.N. An elderly comorbid patient: prioritizing. Consilium Medicum. 2019; 21 (9): 48–53. DOI: 10.26442/20751753.2019.9.190500

Современный мир кардинально меняется в сторону глобального демографического старения населения в большинстве развитых стран. Согласно критериям демографическое старение страны определяется долей ее граждан старше 65 лет, а именно: до 4% – молодое население страны, от 4 до 7% – зрелое и более 7% – старое. Самая быстрорастущая возрастная группа в мире – это те, кому за 80 лет. К середине столетия 1/5 пожилых людей в мире бу-

дут в возрасте от 80 лет и старше. Стойкое увеличение группы пожилых людей в составе населения уже сейчас имеет большое значение и сказывается во всех областях повседневной жизни. Согласно возрастным критериям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в России доля людей пожилого (в возрасте 60–75 лет), старческого возраста (75–85 лет) и долгожителей (старше 90 лет) близка к показателям для Западной Европы и США и суммарно

Таблица 1. Скрининговый опросник «Возраст не помеха» Table 1. Screening questionnaire "Age is not a hindrance"	
Вопросы	Ответ
Похудели ли вы на 5 кг и более за последние 6 мес? (Вес)	Да/нет
Испытываете ли вы какие-либо ограничения в повседневной жизни из-за снижения ЗРения или Слуха?	Да/нет
Были ли у вас в течение последнего года Травмы, связанные с падением?	Да/нет
Чувствуете ли вы себя подавленным, грустным или встревоженным на протяжении последних недель? (Настроение)	Да/нет
Есть ли у Вас проблемы с Памятью, пониманием, ориентацией или способностью планировать?	Да/нет
Страдаете ли вы недержанием Мочи?	Да/нет
Испытываете ли вы трудности в перемещении по дому или на улице? (Ходьба до 100 м/подъем на 1 лестничный пролет)	Да/нет

составляет около 30 млн, что превышает 20% от всего населения страны. По прогнозу численность населения России старше 65 лет к 2031 г. составит 42,3 млн, что соответствует доле в 28,7% [1]. Демографическое старение в развитых странах является следствием улучшений в системе охраны здоровья и растущего увеличения продолжительности жизни населения. Особый интерес среди лиц, перешедших в группу долгожителей, представляют люди в возрасте 100 лет и старше. Численность этой группы растет еще более быстрыми темпами, чем весь контингент пожилых людей в мире. Согласно оценкам экспертов за период 1990–2010 гг. доля столетних в населении мира росла со средней скоростью свыше 6% в год, а их численность увеличилась со 110 до 492 тыс. В Москве за последние годы доля людей старше 100 лет увеличилась почти в 2 раза [2]. Таким образом, мы уже входим в эпоху долгожителей, когда активность любого рода, от трудовой до политической, будет осуществляться в основном лицами, уже перешагнувшими порог среднего и пожилого возраста. Безусловно, подобное демографическое изменение в стране требует внесения коррективов в подходы ко многим клиническим ситуациям.

Пожилый возраст и коморбидность

Известным фактом является ухудшение состояния здоровья человека с возрастом, так как сам возраст – сильный фактор риска многих острых и хронических заболеваний. Более 82% лиц, перешагнувших порог пожилого возраста, имеют несколько хронических заболеваний, т.е. уже являются коморбидными пациентами [3]. В среднем у пациента старше 60 лет может быть выявлено 4–5 различных хронических заболеваний [2, 4]. По-прежнему ведущими в структуре заболеваемости людей пожилого возраста остаются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Согласно результатам исследований в России среди населения 70 лет и старше распространенность артериальной гипертензии составляет 65,2%, а ишемической болезни сердца – 47,8%. К разряду эпидемий сегодня также относят заболеваемость сахарным диабетом (СД) – эта патология уже является распространенной и продолжает неуклонно расти. Наличие СД 2-го типа резко увеличивает риск инвалидизации пациентов и оказывает значительное негативное влияние на качество жизни [2, 3]. Пожилые люди, страдающие СД, в 2 раза чаще становятся физически немощными и имеют повышенный риск развития деменции, падений и переломов шейки бедра. В эпидемиологическом исследовании, проведенном в Москве, распространенность СД 2-го типа составила 1590 на 100 тыс. населения, около 80% пациентов были старше 55 лет и наибольшее число больных выявлено в группе пожилых лиц, т.е. старше 60 лет [2].

Современная система оказания медицинской помощи направлена, как правило, на лечение одного основного заболевания, однако в отношении пожилого человека, имеющего не одно, а несколько серьезных хронических заболеваний, такой подход неоправдан и может быть даже

вреден, поскольку опирается на клинические рекомендации по ведению только одного заболевания. При этом следует учитывать, что рекомендации в большинстве своем основаны на результатах исследований, полученных у пациентов более молодых, без коморбидности и не получающих большое количество препаратов [3].

Таким образом, грамотным в отношении пожилого пациента будет применение клинического подхода, учитывающего не только все имеющиеся патологии, но также функциональную и когнитивную сохранность пожилого человека. Данный подход будет не только учитывать предпочтения самого пациента и его близких, но и отвечать современным требованиям безопасности и эффективности применяемой терапии. Сегодня установлено, что прогноз и качество жизни пожилых людей зависят не столько от количества имеющихся хронических болезней, сколько от развившихся гериатрических синдромов (ГС) [3]. ГС – это многофакторное возрастассоциированное клиническое состояние, ухудшающее качество жизни и повышающее риск неблагоприятных исходов, таких как госпитализация, потеря независимости и смерть [5]. Таким образом, ГС – это мультифакторальные состояния, формирующиеся в ответ на снижение функционирования многих органов и систем, а возникновение одного ГС повышает риск развития других ГС. Всего на сегодняшний день описано более 85 ГС, к самым распространенным и значимым для прогноза пожилого пациента относят: когнитивные нарушения (КН), депрессию, сенсорные дефициты (снижение зрения и слуха), падения, мальнутрицию (синдром недостаточности питания), саркопению (снижение мышечной массы), эдентулизм (потеря зубов), недержание мочи и кала, снижение мобильности и функциональную зависимость, одиночество и синдром старческой астении (СА) [6].

Старческая астения

СА – это ГС, связанный с возрастным снижением функционального резерва и функций большинства систем организма, снижающий устойчивость организма пожилого человека к воздействию различных патогенных факторов, с увеличением риска развития неблагоприятных исходов для здоровья, потери автономности и смерти. Синдром СА тесно связан с другими ГС и коморбидностью, может быть потенциально обратим и влияет на тактику ведения пациента [7].

К факторам риска развития СА помимо пожилого возраста относят наличие коморбидности (т.е. нескольких заболеваний), полипрагмазию, депрессию, низкий уровень физической активности, дефицит питания и социальные факторы – низкий уровень образования и дохода, а также одинокое проживание [5, 6]. Синдром СА не ассоциируется с естественным старением, а может рассматриваться как его патологический вариант. Старение считается результатом накопления повреждений и изменений в последовательности (т.е. мутаций) ДНК в соматических клетках, в результате чего происходит постепенное снижение фи-

зиологического резерва организма. Этот процесс значительно ускоряется при СА. Развитие СА происходит постепенно, однако декомпенсация состояния может произойти достаточно быстро, особенно в случае провокаций, например, при таких состояниях, как стресс, госпитализация, оперативное лечение, инфекционный процесс или смена схемы приема лекарственных препаратов [5].

Пациенты пожилого и старческого возраста могут иметь ряд неспецифических признаков и симптомов, указывающих на возможное наличие СА или повышенный риск ее развития. Такие признаки, как непреднамеренное снижение массы тела на 4,5 кг и более за прошедший год, падения, недержание мочи, развитие деменции, зависимость от посторонней помощи, значительное ограничение мобильности, являются наиболее значимыми в диагностике СА [7]. Важно помнить, что симптомы, входящие в комплекс СА, могут быть проявлениями не только ГС, но и других хронических заболеваний. Установление СА не должно останавливать врача от дальнейшего диагностического поиска в отношении других ГС и хронических заболеваний, которые могут ухудшить прогноз у пожилого пациента. Было показано, что большая часть пациентов с СА имеют несколько хронических заболеваний, наиболее часто это ССЗ (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и хроническая сердечная недостаточность), а также метаболические и воспалительные заболевания (СД, хроническая болезнь почек, остеоартроз, бронхиальная астма), хроническая обструктивная болезнь легких и, конечно, онкологические заболевания [7].

В настоящее время в России для выявления СА применяется опросник «Возраст не помеха», который состоит из 7 вопросов, касающихся потери массы тела, сенсорных дефицитов, падений, симптомов депрессии и КН, недержания мочи и снижения мобильности. За каждый положительный ответ на вопрос пациент набирает 1 балл, за отрицательный – 0 (табл. 1). Алгоритм комплексной диагностики СА представлен на рис. 1. Пациентов, набравших 3 балла и более по опроснику «Возраст не помеха», следует направлять на консультацию в гериатрический кабинет. При результате 3–4 балла выполняется быстрая гериатрическая оценка (включает краткую батарею тестов физического функционирования – КБТФФ и/или динамометрию и тест Мини-Ког), результаты которой служат основанием для выполнения комплексной гериатрической оценки (КГО). КБТФФ активности (The Short Physical Performance Battery, SPPB) включает 3 теста: оценку равновесия, скорость ходьбы на расстоянии 4 м и 5-кратный подъем со стула без помощи рук. КГО – междисциплинарный диагностический алгоритм, включающий оценку физического и психоэмоционального статуса, функциональных возможностей и социальных проблем пожилого человека, с целью разработки плана лечения и наблюдения, направленного на восстановление или поддержание уровня его функциональной активности. Стандартом ведения пациентов с СА является составление индивидуального плана на основании проведенной КГО [3].

Принципы лекарственной терапии у пожилых пациентов с коморбидностью

Выявление СА следует считать важнейшим фактором, определяющим тактику ведения пациента пожилого возраста. Отсутствие СА предполагает ведение пациента в соответствии с принятыми клиническими рекомендациями, но обязательно учитывающими возраст пациента для большинства заболеваний. Принципы лекарственной терапии у пациентов пожилого возраста с коморбидностью и СА отличаются от стандартных подходов, и эти отличия подразумевают не только особенности дозирования лекарственных средств, связанных с возрастом и функцией почек и печени. Целью медикаментозной терапии у таких лиц является

Рис. 1. Алгоритм комплексной диагностики СА.
Fig. 1. Algorithm of senile asthenia complex diagnostics.



улучшение качества жизни и контроль заболевания в краткосрочной перспективе. При этом следует убедиться, во-первых, что назначаемая терапия показала свою эффективность в клинических исследованиях по данному заболеванию, во-вторых, ее эффективность должна быть изучена у пожилых пациентов, и, в-третьих, следует уточнить дозировки и длительность терапии у данных пациентов. Необходима регулярная оценка режима лечения с целью уменьшения дозировки или отмены препаратов при выявлении возможных так называемых неблагоприятных реакций и ассоциированных с ними фармакологических каскадов (ФК). ФК – возникновение неблагоприятной реакции на лекарственных препарат, потребовавшей дополнительного назначения лекарств для ее коррекции. Для оценки безопасности выбранной терапии следует внимательно оценивать все получаемые пожилым пациентом препараты, включая безрецептурные формы, в том числе те, что пациент принимает без назначения врача (разнообразные биологически активные добавки). Для предотвращения развития ФК, а также необоснованного назначения терапии пациентам пожилого возраста можно пользоваться разработанными START/STOPP-критериями, подробно описанными в клинических рекомендациях по фармакотерапии пожилых пациентов. Также важно оценивать антихолинергическую нагрузку получаемой пожилым пациентом терапии для предотвращения ятрогенного снижения когнитивных функций [7]. Следует мониторировать появление и прогрессирование ГС. Например, необходимо помнить о том, что назначение или повышение дозировки любого антигипертензивного препарата повышает риск падений в первые 2 нед, а также то, что избыточное снижение артериального давления и ортостатическая гипотония могут приводить к

Таблица 2. Методика Мини-Ког**Table 2. Mini-Cog methodology**

1. Инструкция: «Повторите 3 слова: лимон, ключ, шар». Слова должны произноситься максимально четко и разборчиво, со скоростью 1 слово в секунду. После того как пациент повторил все 3 слова, просим: «А теперь запомните эти слова. Повторите их еще 1 раз». Добиваемся того, чтобы пациент самостоятельно вспомнил все 3 слова. При необходимости повторяем слова до 5 раз



2. Инструкция: «Нарисуйте, пожалуйста, круглые часы с цифрами на циферблате и со стрелками». Все цифры должны стоять на своих местах, а стрелки должны указывать на 10 ч 15 мин. Больной должен самостоятельно нарисовать круг, расставить цифры и изобразить стрелки. Подсказки не допускаются. Больной не должен смотреть на реальные часы на руке или стене. Вместо 10 ч 15 мин можно просить поставить стрелки на любое другое время



3. Инструкция: «Теперь давайте вспомним 3 слова, которые мы учили вначале». Если больной не может самостоятельно припомнить слова, то можно предложить подсказку, например: «Вы запоминали еще какой-то фрукт, инструмент, геометрическую фигуру»

Невозможность вспомнить после подсказки хотя бы 1 слово или ошибки при рисовании часов свидетельствуют о наличии клинически значимых КН

Рис. 2. Алгоритм выявления нарушений когнитивных функций.
Fig. 2. Algorithm of cognitive decline detection.



ухудшению КН и требуют ослабления режима антигипертензивной терапии [8, 9]. Сегодня для врачей первичного звена разработаны клинические рекомендации с учетом пожилого возраста больных и СА [7, 10–13]. Таким образом, тактика ведения пожилого пациента с коморбидностью должна учитывать наличие СА, его жизненные приоритеты и быть ориентированной на улучшение качества жизни, а также поддержание автономности больного в быту. При выборе тактики лекарственной терапии пациентов с синдромом СА следует принимать во внимание наличие других ГС, результаты оценки КГО, КН и эмоциональные нарушения, а также социальные проблемы [7–9].

КН у пожилых пациентов

В зоне пристального внимания врачей первичного звена должны быть пожилые пациенты с нарушениями когнитивных функций различной степени выраженности: от начальных проявлений снижения памяти, что затрудняет правильный прием препаратов, уменьшает приверженность терапии и может быть связано с возникновением неблагоприятных эффектов, до развития тяжелой деменции, серьезно ухудшающей прогноз у пациента. В процессе старения головной мозг претерпевает ряд закономерных изменений, результатом которых становится ослабление концентрации внимания и оперативной памяти. В норме эти изменения выражены незначительно и довольно часто компенсированы. Однако помимо физиологических изменений старению могут сопутствовать неврологические заболевания, которые могут быть причиной быстрого снижения когнитивных функций. Так, сам пожилой возраст

является значимым фактором риска нейродегенеративных и сосудистых заболеваний головного мозга. Согласно результатам исследования профессора С.И. Гавриловой распространенность болезни Альцгеймера в нашей стране примерно соответствует таковой в европейской популяции, а по данным ВОЗ, среди 100 человек в возрасте 60 лет и старше от 5 до 8 лиц имеют деменцию [14]. Результаты исследования ПРОМЕТЕЙ (3210 пациентов пожилого возраста из 33 городов России) показали, что среди больных, впервые пришедших на амбулаторный прием к неврологу, в 25% пожилые пациенты имели значение нейропсихологического тестирования, достигшего показателя деменции, а 40% – преддементное состояние [15]. По данным эпидемиологического исследования профессора С.А. Шальновой, включившего около 1800 жителей Москвы (средний возраст обследуемых составил 68,4±0,18 года), у 14,1% пациентов по тесту MMSE (Mini-Mental State Examination) выявлен показатель, соответствующий деменции [16]. О высокой распространенности КН в России также свидетельствуют и результаты международного исследования SAGE, полученные в 2007–2010 гг. среди населения старше 50 лет. Данное исследование продемонстрировало, что у 50,3% пациентов определялись легкие (ЛКН) и умеренные КН (УКН), а у 4,8% – тяжелые, в более старшей возрастной группе (70 лет и старше) КН той или иной степени выраженности встречались в 74,7% случаев [2].

Одним из наиболее важных принципов ведения пациентов с КН являются ранняя диагностика и максимально раннее начало терапии [14]. Поздняя диагностика КН в клинической практике зачастую связана с недостаточным владением врачами различными специальностями навыками для диагностики КН.

Цели фармакотерапии у лиц пожилого и старческого возраста

Специфическими целями фармакотерапии в старшей возрастной группе является поддержание/улучшение функционального статуса (физического и когнитивного) пациента с сохранением максимально возможной его независимости от помощи посторонних лиц. Такая цель подразумевает также профилактику прогрессирования существующих и появления новых ГС [13].

Диагностика КН

Современная диагностика КН требует, чтобы жалобы пациента были обязательно подкреплены данными нейропсихологического исследования. Наиболее хорошо зарекомендовавшей себя скрининговой шкалой для диагностики деменции является краткая шкала оценки психического статуса (MMSE) [17], которая представляет собой набор из 11 проб, оценивающих ориентировку во времени и месте, повторение слов, счет, слухоречевую память, называние предметов по показу, повторение фразы, понимание команды, чтение, письмо и рисунок. Однако для ее выполнения требуется не менее 10 мин, также она относительно малочувствительна к КН у пациентов с ССЗ [14].

Поэтому врачам первичного звена рекомендуется методика Мини-Ког (табл. 2) [7]. Не отнимая много времени, данная методика является весьма чувствительной. Невозможность вспомнить после подсказки хотя бы одно слово или ошибки при рисовании часов свидетельствуют о наличии клинически значимых КН (рис. 2). Определить выраженность таких нарушений можно в беседе с родственниками, задавая им вопросы о степени профессиональной, социальной и бытовой адаптации пациентов.

Таким образом, алгоритм диагностики КН может быть следующим. При подозрении на наличие у больного КН, которое базируется на жалобах самого больного, словах родственников или общем клиническом впечатлении, следует провести нейропсихологическое исследование по методике Мини-Ког. Если оно подтверждает наличие клинически значимых КН, можно предположить наличие у больного деменции или синдрома УКН. При этом диагноз деменции правомерен в тех случаях, когда КН вызывают профессиональную и социальную дезадаптацию, в противоположном варианте следует думать об УКН.

Планирование лечения также должно проводиться с учетом когнитивного статуса пациента, а коррекция когнитивного дефекта может быть одной из целей оптимальной терапии [8, 13, 17].

Основные подходы к лечению и профилактике КН

Терапия ЛКН и УКН преследует две основные цели: замедление темпа прогрессирования КН и уменьшение выраженности уже имеющихся нарушений с целью улучшения качества жизни пациентов и их родственников [17]. Лечение, в идеале, должно быть направленным на причину развития нарушений, т.е. быть этиотропным или патогенетическим, но при этом учитывать всю коморбидность. Коррекция имеющихся дисметаболических нарушений, сосудистых факторов риска, лечение депрессии и применение ноотропов: антиоксидантов, вазоактивных, нейрометаболических, нейропротекторных и нейротрансмиттерных препаратов [16–18]. Естественной защитной реакцией мозга в первые минуты повреждения является синтез нейротрофических факторов (НТФ) и рецепторов к ним. В условиях ишемии НТФ (в частности, NGF и BDNF) оказывают влияние и на выживаемость нейронов, и на состояние их энергетического метаболизма и белкового синтеза, и, наоборот, снижение количества НТФ способствует некрозу нервных клеток и ускоряет процессы апоптоза [18].

Все это обуславливает применение при различных по вызвавшей их причине повреждениях центральной нервной системы препаратов с выраженными нейротрофическими свойствами. Церебролизин – пептидергический препарат с доказанной *in vitro* и *in vivo* нейронспецифической нейротрофической активностью, аналогичной действию собственных НТФ [17–19]. Церебролизин представляет собой комплекс аминокислот и биологически активных олигопептидов, которые благодаря своему низкому молекулярному весу преодолевают гематоэнцефалический барьер и оказывают свое многогранное воздействие на головной мозг. Улучшению когнитивных функций могут способствовать выявленное в эксперименте влияние Церебролизина на нейропластичность и восстановление нейрососудистой единицы за счет стимуляции процессов нейрогенеза, синаптогенеза, олигодендрогенеза и ангиогенеза, а также способность предотвращать дегенерацию холинергических нейронов [20]. Принимая во внимание, что у больных с деменцией развитие КН связано с нарушением метаболизма амилоида, важно отметить выявленную в эксперименте способность Церебролизина уменьшать отложение амилоида и фосфорилирование тау-протеина [21, 22]. Особое внимание Церебролизина уделяется нейротрофической составляющей, предупреждающей развитие

апоптоза, т.е. программируемой гибели нейронов. Входящие в состав Церебролизина олигопептиды и НТФ имеют большой выбор «мишеней», через которые осуществляется коррекция нейроапоптоза на разных стадиях развития повреждения, реализуясь через механизмы нейропластичности. Стимуляция эндогенного процесса нейропластичности лежит в основе терапевтической активности препарата в лечении широкого спектра неврологических и психических заболеваний, в первую очередь – в терапии КН у пациентов с коморбидностью [23–30]. Надежный современный контроль безопасности и минимально выраженный процент побочных эффектов, возможность длительного применения для пациентов всех возрастных групп выгодно отличает данный препарат от других средств, влияющих на когнитивные функции. Также нужно отметить, что Церебролизин получается на основе совершенной технологии, гарантирующей отсутствие возможности переноса «прионовых болезней».

На сегодняшний день Церебролизин включен в стандарты оказания медицинской помощи пациентам с деменцией (сосудистая деменция и болезнь Альцгеймера), для лечения острой недостаточности кровоснабжения головного мозга, при консервативном лечении внутримозгового и субарахноидального кровоизлияния и т.д. Рекомендуемые дозировки Церебролизина для коррекции КН у пожилых коморбидных пациентов: при умеренных когнитивных расстройствах – 10–20 мл, при деменции – 20–30 мл, вводить посредством медленных внутривенных инфузий (разведенные на 100–250 мл физраствора), оптимальный курс лечения – ежедневные инъекции/инфузии в течение 20 дней или 5 дней в неделю на протяжении 4 нед.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Гринин В.М., Шестемирова Э.И. Демографическое старение в России на современном этапе. Вестн. РАМН. 2015; 70 (3): 348–54.
[Grinin V.M., Shestemirova E.I. Demographic ageing in Russia at the present stage. Vestn. RAMN. 2015; 70 (3): 348–54 (in Russian).]
- Ткачева О.Н., Остапенко В.С., Порогова Н.В. Медицинские аспекты старения населения г. Москвы. Аналитическая записка. М., 2015.
[Tkacheva O.N., Ostapenko V.S., Pogorova N.V. Medical aspects of the ageing population of Moscow. Analytic note. Analiticheskaya zapiska. Moscow, 2015 (in Russian).]
- Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Клинические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019; 18 (1): 5–66.
[Oganov R.G., Simanenko V.I., Bakulin I.G. et al. Komorbidnaya patologiya v klinicheskoy praktike. Algoritmy diagnostiki i lecheniya. Klinicheskie rekomendatsii. Kardiologiya i profilaktika. 2019; 18 (1): 5–66 (in Russian).]
- Путилина М.В. Коморбидность у пациентов пожилого возраста. Журн. неврологии и психиатрии. 2016; 5: 106–11.
[Putilina M.V. Komorbidnost' u patsientov pozhilogo vozrasta. Zhurn. nevrologii i psikiatrii. 2016; 5: 106–11 (in Russian).]
- Бойцов С.А., Бубнова М.Г., Введенский Г.Г. и др. Методические рекомендации по профилактическому консультированию пациентов 75 лет и старше с целью профилактики развития и прогрессирования старческой астении. М., 2017.
[Boitsov S.A., Bubnova M.G., Vvedenskiy G.G. et al. Guidelines for the preventive counseling of patients 75 years and older in order to prevent the development and progression of senile asthenia. Moscow, 2017 (in Russian).]
- Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Остапенко В.С. и др. Старческая астения: что необходимо знать о ней врачу первичного звена? РМЖ. 2017; 25: 1820–2.
[Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V., Ostapenko V.S. et al. Starcheskaya asteniya: chto neobkhodimo znat' o nei vrachu pervichnogo звена? RMZh. 2017; 25: 1820–2 (in Russian).]
- Фармакотерапия у лиц пожилого и старческого возраста. Методические руководства. М., 2018.
[Pharmacotherapy in the elderly and senile age. Metodicheskie rukovodstva. Moscow, 2018 (in Russian).]

8. Клиническая рекомендации. Старческая астения МКБ-10: R-54. Возрастная группа: 60 лет и старше. М., 2018.
[Clinical recommendations. Senile asthenia ICD-10: R-54. Age group: 60 years and older. Moscow, 2018 (in Russian).]
9. Павличенко С.Н., Леонова М.В., Упницкий А.А. Особенности фармакотерапии у пожилых пациентов с мультиморбидностью: критерии Бирса. Лечебное дело. 2017; 2: 18–26.
[Pavlichenko S.N., Leonova M.V., Upnitskii A.A. Osobennosti farmakoterapii u pozhiykh patsientov s multimorbidnost'iu: kriterii Birs. Lechebnoe delo. 2017; 2: 18–26 (in Russian).]
10. Сычев Д.А., Бордовский С.П., Данилина К.С. и др. Потенциально нерекомендованные лекарственные средства для пациентов пожилого и старческого возраста: STOPP/START критерии. Клин. фармакология и терапия. 2016; 26 (2): 76–81.
[Sychev D.A., Bordovskii S.P., Danilina K.S. et al. Potentsial'no nerekomendovannye lekarstvennye sredstva dlia patsientov pozhiлого i starcheskogo vozrasta: STOPP/START kriterii. Klin. farmakologiya i terapiya. 2016; 26 (2): 76–81 (in Russian).]
11. Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Воробьева Н.М. и др. Антитромботическая терапия в пожилом и старческом возрасте: согласованное мнение экспертов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017; 16 (3): 4–33.
[Tkacheva O.N., Runikhina N.K., Vorob'eva N.M. et al. Antitromboticheskaia terapiya v pozhiлом i starcheskom vozraste: soglasovannoe mnenie ekspertov. Kardiovaskuliarnaia terapiya i profilaktika. 2017; 16 (3): 4–33 (in Russian).]
12. Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Котовская Ю.В. и др. Лечение артериальной гипертонии у пациентов 80 лет и старше и пациентов со старческой астенией. Клинические рекомендации. Журн. для непрерывного мед. образования врачей. 2017; 2: 76–90.
[Tkacheva O.N., Runikhina N.K., Kotsvskaya Yu.V. et al. Lechenie arterial'noi gipertonii u patsientov 80 let i starshe i patsientov so starcheskoj asteniei. Klinicheskie rekomendatsii. Zhurn. dlia nepre-rnyogo med. obrazovaniya vrachei. 2017; 2: 76–90 (in Russian).]
13. Орлова Я.А., Ткачева О.Н., Арутюнов Г.П. и др. Особенности диагностики и лечения хронической недостаточности у пациентов пожилого и старческого возраста. Кардиология. 2018; 58 (S12): 57–85.
[Orlova Ya.A., Tkacheva O.N., Arutyunov G.P. et al. Osobennosti diagnostiki i lecheniya khronicheskoi nedostatochnosti u patsientov pozhiлого i starcheskogo vozrasta. Kardiologiya. 2018; 58 (S12): 57–85 (in Russian).]
14. Гаврилова С.И. и др. Сравнительная фармакоэкономическая оценка современных препаратов для терапии болезни Альцгеймера. Отчет РГМУ, Российского общества клинических исследований, 2007.
[Gavrilova S.I. et al. Comparative pharmaco-economic evaluation of modern drugs for the treatment of Alzheimer's disease. Report of the Russian State Medical University, Russian Society of Clinical Research, 2007 (in Russian).]
15. Захаров В.В. Распространенность и лечение когнитивных нарушений в неврологической клинике (Результаты Всероссийского исследования «ПРОМЕТЕЙ»). Consilium Medicum. 2008; 10 (2): 25–9.
[Zakharov V.V. Rasprostranennost' i lechenie kognitivnykh narushenii v nevrologicheskoi klinike (Rezultaty Vserossiiskogo issledovaniya "PROMETEY"). Consilium Medicum. 2008; 10 (2): 25–9 (in Russian).]
16. Shalnova S et al. Association between cognitive function and grip strength in Muscovites 55 year and older. The SAHR study 2011.
17. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте. Методическое пособие для врачей. М., 2005.
[Zakharov V.V., Iakhno N.N. Cognitive disorders in the elderly and senile age. Methodical manual for doctors. Moscow, 2005 (in Russian).]
18. Шишкова В.Н. Значение артериальной гипертензии в развитии поражения головного мозга – от легких когнитивных нарушений к деменции. Системные гипертензии. 2014; 11 (1): 45–51.
[Shishkova V.N. Znachenie arterial'noi gipertenzii v razvitii porazheniya golovnogogo mozga – ot legkikh kognitivnykh narushenii k dementsii. Systemic Hypertension. 2014; 11 (1): 45–51 (in Russian).]
19. Гомазков О.А. Нейротрофические и ростовые факторы мозга: регуляторная специфика и терапевтический потенциал. Успехи физиол. наук. 2005; 36 (2): 1–25.
[Gomazkov O.A. Neirotroficheskie i rostovye faktory mozga: regulatoriya spetsifika i terapevticheskii potentsial. Uspekhi fiziolog. nauk. 2005; 36 (2): 1–25 (in Russian).]
20. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гоголева И.В. Механизмы нейротрофического и нейропротекторного действия препарата церебролизин при ишемии артерии головного мозга. Журн. неврологии и психиатрии. 2014; 3 (2): 43–50.
[Gromova O.A., Torshin I.Yu., Gogoleva I.V. Mekhanizmy neirotroficheskogo i neiroprotektornogo deistviya preparata tserebrolizin pri ishemii arterii golovnogogo mozga. Zhurn. nevrologii i psikiatrii. 2014; 3 (2): 43–50 (in Russian).]
21. Zhang Ch, Chopp M et al. Cerebrolysin enhances neurogenesis in the ischemic brain and improves functional outcome after stroke. J Neurosci Res 2010; 88: 3275–81.
22. Ubhi K, Rockenstein E, Vazquez-Roque R et al. Cerebrolysin modulates nerve growth factor/nerve growth factor ratio and ameliorates the cholinergic deficit in a transgenic model of Alzheimer's disease. J Neurosci Res 2013; 91: 167–77.
23. Rockenstein E et al. Cerebrolysin decreases amyloid- β Production by regulating amyloid protein precursor maturation in a transgenic model of Alzheimer's disease. J Neurosci Res 2006; 83: 1252–61.
24. Ubhi K et al. Neurofibrillary and neurodegenerative pathology in APP-transgenic mice injected with AAV2-mutant TAU: neuroprotective effects in cerebrolysin. Acta Neuropathol 2009; 117: 699–712.
25. Albrecht E et al. The effects of cerebrolysin on survival and sprouting of neurons from cerebral hemispheres and from the brainstem of chick embryos in vitro. Adv Biosci 1993; 87: 341–2.
26. Maslian E, Diez-Tejedor E. The pharmacology of neurotrophic treatment with cerebrolysin: brain protection and repair to counteract pathologies of acute and chronic neurological disorders. Drugs Today (Barc) 2012; 48 (Suppl. A): 3–24.
27. Шишкова В.Н., Зотова Л.И., Маликова Н.Г. и др. Оценка влияния терапии церебролизином у пациентов с постинсультной афазией на уровень BDNF в зависимости от наличия или отсутствия нарушений углеводного обмена. Журн. неврологии и психиатрии 2015; 5: 57–63.
[Shishkova V.N., Zotova L.I., Maliukova N.G. et al. Otsenka vlianiya terapii tserebrolizinom u patsientov s postinsul'tnoi afaziei na uroven' BDNF v zavisimosti ot nalichii ili otsutstviya narushenii uglevodnogo obmena. Zhurn. nevrologii i psikiatrii 2015; 5: 57–63 (in Russian).]
28. Шишкова В.Н., Зотова Л.И., Ременик А.Ю. и др. Влияние церебролизина на постинсультную афазию и уровень фактора роста нервов при нарушениях углеводного обмена. Доктор.Ру (Неврология/Психиатрия). 2015; 5 (106): 25–30.
[Shishkova V.N., Zotova L.I., Remennik A.Yu. et al. Vlianiye tserebrolizina na postinsul'tnuu afaziyu i uroven' faktora rosta nervov pri narusheniakh uglevodnogo obmena. Doktor.Ru (Nevrologiya/Psikiatriya). 2015; 5 (106): 25–30 (in Russian).]
29. Шишкова В.Н., Зотова Л.И., Ременик А.Ю. и др. Динамика уровня цилиарного нейротрофического фактора у пациентов с постинсультной афазией и нарушениями углеводного обмена на фоне терапии. Обозрение психиатрии и мед. психологии им В.М.Бехтерева. 2015; 4: 129–37.
[Shishkova V.N., Zotova L.I., Remennik A.Yu. et al. Dinamika urovnya tsiliarnogo neirotroficheskogo faktora u patsientov s postinsul'tnoi afaziei i narusheniyami uglevodnogo obmena na fone terapii. Obzrenie psikiatrii i med. psikhologii im V.M.Bekhtereva. 2015; 4: 129–37 (in Russian).]
30. Gauthier S et al. Cerebrolysin in mild-to – moderate Alzheimer's disease: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials. Dement Geriatr Cogn Dis 2015; 39: 340–545.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Шишкова Вероника Николаевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., врач-эндокринолог ГБУЗ ЦПРИН, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: veronika-1306@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1042-4275>

Veronika N. Shishkova – Cand. Sci. (Med.), Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: veronika-1306@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1042-4275>

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.08.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 31.10.2019

Клинический случай лечения повреждения лицевого и тройничного нервов у пациентки с колото-резаным ранением шеи

Л.Б. Завалий^{✉1}, Г.Р. Рамазанов¹, С.С. Петриков^{1,2}, К.Р. Джаграев¹, К.И. Чехонацкая¹, Ж.Х. Гаджиева¹

¹ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

[✉]l.zav@bk.ru

Аннотация

В стационаре скоромощного профиля распространенной патологией являются травмы области лица и шеи с повреждением черепных нервов, в том числе лицевого нерва (ЛН). Травма ЛН клинически проявляется преимущественно парезом мимических мышц и асимметрией лица. Последствия патологии доставляют не только функциональные, но и значимые эстетические неудобства, социально дезадаптируют пациентов. Основным методом реабилитационного лечения повреждения ЛН любой этиологии является лечебная физкультура. В статье представлен клинический случай лечения травматического повреждения ЛН и тройничного нерва у пациентки с колото-резаным ранением шеи. Данный клинический случай демонстрирует важность неврологической оценки пациентов с травмами области лица и шеи и своевременного реабилитационного лечения. Для каждого этапа восстановления необходим определенный подход к диагностике и лечению. Актуален вопрос целесообразности применения ботулинотерапии у лиц с невропатией ЛН для коррекции асимметрии и синкинезий. При наличии гипотрофии мышц лечение синкинезий должно быть отложено. При обследовании пациентов неврологического профиля ультразвуковое исследование может быть быстрым и эффективным альтернативным методом диагностики и динамического наблюдения.

Ключевые слова: лицевой нерв, травма лицевого нерва, невропатия лицевого нерва, реабилитация.

Для цитирования: Завалий Л.Б., Рамазанов Г.Р., Петриков С.С. и др. Клинический случай лечения повреждения лицевого и тройничного нервов у пациентки с колото-резаным ранением шеи. Consilium Medicum. 2019; 21 (9): 54–57. DOI: 10.26442/20751753.2019.9.190370

Clinical Case

A clinical case of treatment of damage to the facial and trigeminal nerves in a patient with a stab and cut wound of the neck

Lesya B. Zavaliy^{✉1}, Ganipa R. Ramazanov¹, Sergey S. Petrikov^{1,2}, Karen R. Dzhabraev¹, Karina I. Chekhonatskaya¹, Zhamilat H. Gadzhieva¹

¹Skifosovskii Research Institute of Emergency Medical Care, Moscow, Russia;

²Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

[✉]l.zav@bk.ru

Abstract

A trauma to the face and neck with damage to the cranial nerves, including the facial nerve (FN), is common in the emergency hospital. FN injury is clinically manifested mainly by mimetic muscles paresis and facial asymmetry. This results in not only functional, but also significant aesthetic inconveniences as well as in social maladaptation of patients. The main method of rehabilitation treatment of FN injuries regardless of their etiology is physical therapy. The article presents a clinical case of a treatment of FN and trigeminal nerve injury in a patient with a stab and cut wound of the neck. This clinical case demonstrates the importance of a neurological assessment of patients with injuries of the face and neck and timely rehabilitation treatment. Each stage of patient recovery requires a specific approach to the diagnosis and treatment. The issue of a rationality of using botulinum therapy in individuals with FN neuropathy to correct asymmetry and synkinesis is of great importance. If a patient has muscle hypotrophy treatment of synkinesis should be postponed. When examining neurological patients, ultrasound can be a quick and effective alternative method for diagnosis and dynamic follow-up.

Key words: facial nerve, facial nerve injury, facial neuropathy, rehabilitation.

For citation: Zavaliy L.B., Ramazanov G.R., Petrikov S.S. et al. A clinical case of treatment of damage to the facial and trigeminal nerves in a patient with a stab and cut wound of the neck. Consilium Medicum. 2019; 21 (9): 54–57. DOI: 10.26442/20751753.2019.9.190370

Введение

В стационаре скоромощного профиля довольно распространенной патологией являются травмы области лица и шеи с повреждением черепных нервов. По данным U. Fisch [1], травма лицевого нерва (ЛН) встречается у 20% пострадавших при переломах основания черепа и практически всегда сопровождается челюстно-лицевыми переломами. Травма ЛН клинически проявляется преимущественно парезом мимических мышц и асимметрией лица. Последствия патологии доставляют значимые эстетические неудобства, социально дезадаптируют пациентов. Основным методом реабилитационного лечения повреждения ЛН любой этиологии является лечебная физкультура [2–4]. Однако в настоящее время не существует четких клинических рекомендаций и алгоритмов ведения пациента с травматическим повреждением ЛН, поэтому неврологи, врачи лечебной физкультуры и физиотерапевты назначают самое разнообразное лечение, ориентируясь на приобретенный ранее собственный опыт.

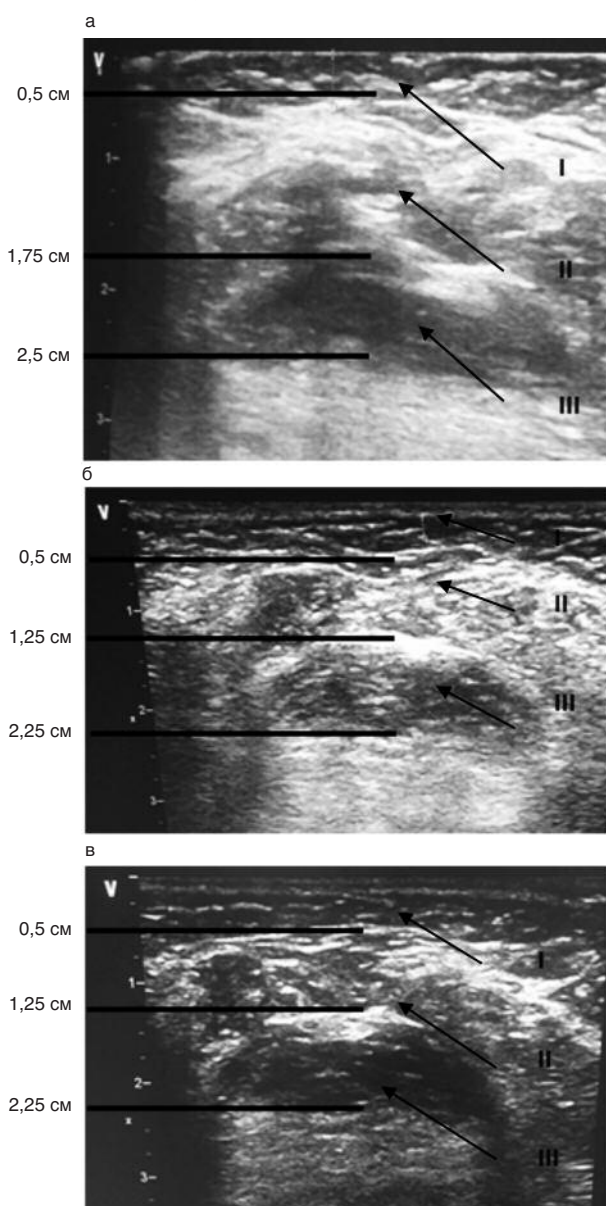
При травме ЛН остро развивается асимметрия лица, которая может прогрессировать и является следствием того,

что условно здоровая (контралатеральная) сторона компенсаторно «включается» в работу, с течением времени становится гиперактивной, мышцы гипертрофируются, развиваются контрактуры. Иннервация на пораженной стороне нарушается даже при оптимальной реконструкции нерва по причине неправильной ориентации аксонального спрутинга и полииннервации концевых пластинок мышц лица. В результате происходит синхронизация движений мышц, которые не должны вместе сокращаться [5, 6]. На стороне повреждения ЛН появляются непроизвольные патологические движения – синкинезии [7–13], которые усиливают асимметрию лица.

Для лечения вторичных изменений повреждения ЛН (контралатеральные гипертрофии, гиперкинезы и ипсилатеральные синкинезии) эффективно используют инъекции ботулинического токсина типа А. Препарат является миорелаксантом периферического действия, вызывает временную обратимую химическую денервацию. Проведенные исследования показали, что инъекции ботулинического токсина типа А в мышцы условно здоровой стороны у пациен-

Рис. 1. УЗИ мышц подбородочной области пациентки А., 32 года, с посттравматическим парезом мышц лица и шеи: а – первичный осмотр; б – исследование в динамике через 1 мес; в – исследование в динамике через 8 мес.

Fig. 1. Ultrasound of the muscles of the chin area of a 32-year-old patient A. with post-traumatic paresis of face and neck muscles: a – upon admission; b – examination in dynamics after 1 month; c – examination in dynamics after 8 months.



Примечание. I – подкожно-жировая клетчатка, II – мышечный слой, III – ротовая полость.

Note. I – subcutaneous fat, II – muscle layer, III – oral cavity.

тов с повреждением ЛН не только восстанавливают симметрию за счет расслабления гиперактивных мышц, но и улучшают движения в пораженной стороне [14–17].

Поскольку повреждение ЛН может быть осложнено развитием контралатеральных гипертрофий, гиперкинезов и ипсилатеральных синкинезий, то оправдано введение ботулинического токсина типа А в мышцы как условно здоровой половины лица, так и пораженной [18] с целью купирования данных осложнений и восстановления симметрии лица.

Клинический случай

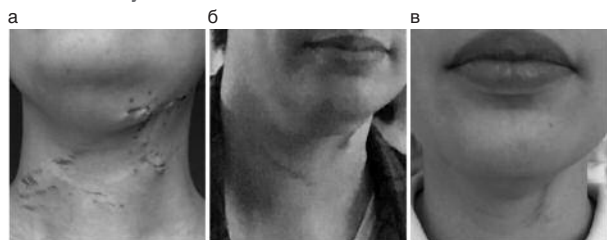
Приводим клинический случай реабилитационного лечения пациентки после частичного травматического повреждения ветвей ЛН и тройничного нерва.

Пациентка А., 32 года, обратилась к неврологу за консультацией с жалобами на провисание мягких тканей в области подбородка и шеи. Из анамнеза известно, что в октябре 2017 г. пострадавшая была доставлена бригадой скорой медицинской помощи в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского с диагнозом: «множественные колото-резаные ранения шеи», в критическом состоянии, минув приемное отделение, в экстренный операционный блок. Экстренно оперирована, под эндотрахеальным наркозом произведена хирургическая обработка ран 1, 2 и 3-й зон шеи (поднижнечелюстной и сонный треугольники), ушивание ран гортаноглотки, подчелюстной слюнной железы, внутренней яремной вены справа, резаных ран нижней губы. Переведена на самостоятельное дыхание на 2-е сутки послеоперационного периода. Швы сняты на 7-е сутки, раны зажили первичным натяжением. В раннем послеоперационном периоде у пациентки были выявлены следующие расстройства: деформация шеи, асимметрия нижней трети лица, дисфагия, дизартрия, которые постепенно частично регрессировали. Через 3 мес от момента выписки пациентка сообщила, что стала испытывать эстетические неудобства в связи с провисанием мягких тканей шеи. С данными жалобами обратилась к пластическому хирургу с целью исправления дефекта. Врач провел визуальный осмотр структур диафрагмы рта и высказал предположение о наличии жировых отложений в подбородочной области, предложена хирургическая коррекция косметического дефекта – проведение липосакции. Перед операцией с целью исключения иных (неврологических) причин провисания мягких тканей шеи пациентка направлена на консультацию к неврологу.

При осмотре неврологом выявлены симптомы частичного периферического повреждения ветвей V и VII пар черепных нервов в виде асимметрии нижней трети лица слева, гипотрофии мышц подбородочной области с образованием углублений в мягких тканях, наличие синкинезий в подбородочной области, а также гипестезия в зоне иннервации третьей ветви тройничного нерва слева. Проведены пробы для оценки функции каждой мимической мышцы нижней трети лица и шеи. Выявлено, что асимметрия лица обусловлена слабостью подбородочной мышцы (m. mentalis) слева, подкожной мышцы шеи (m. platysma), челюстно-подъязычной мышцы (m. mylohyoideus), двубрюшной мышцы (m. digastricus), подбородочно-подъязычной мышцы (m. geniohyoideus). Клинически определить генез патологии в данном случае не представлялось возможным, требовалась визуализация с целью определения характера субстрата в передней области шеи (поднижнечелюстного и подбородочного треугольников). Одним из самых распространенных методов визуализации структур мягких тканей головы и шеи является магнитно-резонансная томография, к проведению которой у пациентки были противопоказания. Было предложено визуализировать мягкие ткани передней области шеи с помощью ультразвукового исследования (УЗИ).

Исследование было проведено на аппарате Vivid E9. В области диафрагмы рта установлен линейный датчик под углом 90°, глубина изображения составила 4 см. При исследовании визуализированы структуры поднижнечелюстной области: подкожно-жировой слой глубиной до 0,3–0,5 см в виде гипэхогенной структуры с чередующимися множественными гиперэхогенными включениями, под ним – мышечный слой с зонами повышенной эхогенности, утолщением мышечных волокон, с нечеткими неровными контурами, дифференцировка отдельных мышц была затруднена. Установлено, что причиной провисания подбородка являлся парез подбородочной, челюстно-подъязычной, подбородочно-подъязычной, двубрюшной мышц и подкожной мышцы шеи, а не излишние жировые отложения (рис. 1, а).

Рис. 2. Пациентка А., 32 года, с посттравматическим парезом мышц лица и шеи: а – после операции, б – до лечения, в – после лечения в динамике через 8 мес.
Fig. 2. Patient A., 32 years old, with post-traumatic paresis of face and neck muscles: a – after surgery, b – before treatment, c – after treatment in dynamics after 8 months.



Пациентке был рекомендован к выполнению индивидуально разработанный комплекс упражнений, направленный на повышение силы и тонуса мышц нижней трети лица и шеи, восстановление структуры атрофических мышц.

У пациентки в подбородочной области зарегистрированы синкинезии мышц, что является признаком нарушения иннервации. При выявлении синкинезий пациентам назначаются инъекции ботулинического токсина типа А. Сложность случая заключалась в том, что вовлеченные мышцы были гипотрофичны, а химическая денервация мышц, несмотря на свою обратимость, могла усугубить процесс. Было принято решение временно отложить ботулинотерапию.

На повторной консультации невролога через 30 дней после регулярного выполнения комплекса упражнений пациентка сообщила о внешних улучшениях – уменьшились асимметрия лица и провисание мягких тканей подбородочной области, западание мягких тканей в подбородочной области слева. Кроме того, улучшилась чувствительность кожи. При объективном осмотре гипотрофичные мышцы стали восстанавливаться, изменился их рельеф. Лицо выглядело более подтянутым и стройным, несмотря на то что общая масса тела пациентки сохранялась прежней.

Выполнено контрольное УЗИ мягких тканей передней области шеи (через 1 мес от начала лечения), по данным которого отмечалась положительная динамика. Слой подкожно-жировой клетчатки практически не уменьшился, гипоехогенный с чередующимися гиперэхогенными тонкими включениями, отражающими соединительнотканые прослойки. Мышцы выглядели более структурированными, плотными, как гомогенные гипоехогенные пучки, разделенные множеством параллельно идущих гиперэхогенных соединительнотканых прослоек, появилась более четкая очерченность (рис. 1, б).

Через 6 мес лечения у пациентки отмечено частичное восстановление атрофических мышц – они увеличились в объеме и заполнили «провал» в подбородочной области слева. Синкинезии сохранялись, поэтому пациентке была выполнена инъекция ботулинического токсина типа А в подбородочную мышцу (m. mentalis) – Onabotulinumtoxin A 5 единиц.

Через 8 мес лечения наблюдается значимое уменьшение асимметрии лица, регрессировали синкинезии, гиперактивность мышц и гипертрофии, отсутствует провисание мышц шеи.

При контрольном УЗИ мягких тканей передней области шеи отмечена положительная динамика – мышцы стали структурированными, плотными, как гомогенные гипоехогенные пучки, разделенные множеством параллельно идущих гиперэхогенных соединительнотканых прослоек, очерченность их достаточно четкая (рис. 1, в).

Стоит отметить, что после достижения желаемого эффекта уже через несколько месяцев лечения пациентка выполняла лечебную физкультуру нерегулярно, 1–2 раза в неделю.

Правильно выбранная тактика реабилитационного лечения травматического повреждения ЛН и его последствий является залогом быстрого и полного восстановления (рис. 2). План реабилитационного лечения всегда индивидуальный и поэтапный с учетом общих принципов терапии представленного заболевания. Например, несвоевременно проведенная ботулинотерапия могла усугубить процесс.

В сложных клинических ситуациях, когда постановка точного диагноза затруднена, необходима визуализация. В данном клиническом случае с учетом противопоказаний альтернативой магнитно-резонансной томографии являлось УЗИ как информативный, доступный, быстрый и удобный для врача метод диагностики, динамического наблюдения и оценки эффективности лечения.

Заключение

Данный клинический случай демонстрирует важность неврологической оценки пациентов с травмами области лица и шеи и своевременного реабилитационного лечения. При наличии гипотрофии мышц лечение синкинезий должно быть отложено. При обследовании пациентов неврологического профиля УЗИ может быть быстрым и эффективным альтернативным методом диагностики.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Fisch U. Management of intratemporal facial nerve injuries. *J Laryngol Otol* 1980; 94 (1): 129–34.
2. De Almeida JR, Guyatt GH et al. Management of Bell palsy: clinical practice guideline. *CMAJ* 2014; 186 (12): 917–22.
3. Garro A, Nigrovic LE. Managing Peripheral Facial Palsy. *Ann Emerg Med* 2018; 71 (5): 618–24.
4. Van Landingham SW, Diels J, Lucarelli MJ. Physical therapy for facial nerve palsy: applications for the physician. *Curr Opin Ophthalmol* 2018; 29 (5): 469–75.
5. Adour KK, Byl FM, Hilsinger RL et al. The true nature of Bell's palsy: analysis of 1000 consecutive patients. *Laryngoscope* 1978; 88 (5): 787–801.
6. Armstrong MW, Mountain RE, Murray JA. Treatment of facial synkinesis and facial asymmetry with botulinum toxin type A following facial nerve palsy. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1996; 21 (1): 15–20.
7. Guntinas-Lichius O, Streppel M, Stennert E. Postoperative functional evaluation of different reanimation techniques for facial nerve repair. *Am J Surg* 2006; 191 (1): 61–7.
8. Anonsen CK, Trachy RE, Hibbert J, Cummings CW. Assessment of facial reinnervation by use of chronic electromyographic monitoring. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1986; 94 (1): 32–6.
9. Guntinas-Lichius O, Irintchev A, Streppel M et al. Factors limiting motor recovery after facial nerve transection in the rat: combined structural and functional analyses. *Eur J Neurosci* 2005; 21 (2): 391–402.
10. Eccles JC, Libet B, Young RR. The behaviour of chromatolysed motoneurons studied by intracellular recording. *J Physiol* 1958; 143 (1): 11–40.
11. Titmus MJ, Faber DS. Axotomy-induced alterations in the electrophysiological characteristics of neurons. *Prog Neurobiol* 1990; 35 (1): 1–51.
12. Lieberman AR. The axon reaction: a review of the principal features of perikaryal responses to axon injury. *Int Rev Neurobiol* 1971; 14: 49–124.
13. Blinzinger K, Kreutzberg G. Displacement of synaptic terminals from regenerating motoneurons by microglial cells. *Z Zellforsch Mikrosk Anat* 1968; 85 (2): 145–57.
14. Salles AG, Toledo PN, Ferreira MC. Botulinum toxin injection in long-standing facial paralysis patients: Improvement of facial symmetry observed up to 6 months. *Aesthetic Plast Surg* 2009; 33 (4): 582–90.
15. Cooper L, Lui M, Nduka C. Botulinum toxin treatment for facial palsy: A systematic review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2017; 70 (6): 833–41.
16. Borodic G, Bartley M, Slattery W et al. Botulinum toxin for aberrant facial nerve regeneration: double-blind, placebo-controlled trial using subjective endpoints. *Plast Reconstr Surg* 2005; 116 (1): 36–43.
17. Monini S, de Carlo A, Biagini M et al. Combined protocol for treatment of secondary effects from facial nerve palsy. *Acta Oto-Laryngol* 2011; 131 (8): 882–6.
18. Choi KH, Rho SH, Lee JM et al. Botulinumtoxin injection of both sides of the face to treat post-paralytic facial synkinesis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2013; 66 (8): 1058–63.

19. Догра В., Рубенс Д.Дж. Секреты ультразвуковой диагностики. М.: Медицинская литература, 2017: с. 10–5.
[Dogra V., Rubens D.Dzh. The secrets of ultrasound diagnosis. Moscow: Meditsinskaya Literatura, 2017: p. 10–5. (in Russian).]
20. Капустин С.В., Пиманов С.И., Жерко О.М., Чуванов А.Н. Ультразвуковое исследование в таблицах и схемах. М., 2018: с. 89–92.
[Kapustin S.V., Pimanov S.I., Zherko O.M., Chuvanov A.N. Ultrasound examination in tables and diagrams. Moscow, 2018: p. 89–92. (in Russian).]
21. МакНелли Юдж. Ультразвуковые исследования костно-мышечной системы: практическое руководство. М.: ВИДАР, 2007; с. 273–92.
[MakNelli Iudzh. Ultrasound studies of the musculoskeletal system: a practical guide. Moscow: VIDAR, 2007; p. 273–92 (in Russian).]
22. Баженов Д.В., Калинин В.М. Анатомия головы и шеи. Введение в клиническую анатомию. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.
[Bazhenov D.V., Kalinichenko V.M. Anatomy of the head and neck. Introduction to clinical anatomy. Moscow: GEOTAR-Media, 2014. (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Завалий Леся Богдановна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского». E-mail: lzav@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8572-7094>

Рамазанов Ганипа Рамазанович – канд. мед. наук, врач-невролог, зав. отд-нием неотложной неврологии и восстановительного лечения ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского». E-mail: RamazanovGR@sklif.mos.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6824-4114>

Сергей Сергеевич Петриков – проф. РАН, д-р мед. наук, дир. ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского», зав. каф. анестезиологии, реаниматологии и неотложной медицины ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: PetrikovSS@sklif.mos.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1141-2919>

Джаграев Карен Рубенович – д-р мед. наук, зам. глав. врача по хирургической работе ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского». E-mail: Dzhagraev@sklif.mos.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9081-8276>

Чехонацкая Карина Игоревна – клинический ординатор по направлению неврология ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского». E-mail: k.chekchon@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2763-0320>

Гаджиева Жамилат Хваджаевна – клинический ординатор по направлению неврология ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского». E-mail: Jamilat444@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8518-0570>

Lesya B. Zavaliy – Cand. Sci. (Med.), Sklifosovskii Research Institute of Emergency Medical Care. E-mail: lzav@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8572-7094>

Ganipa R. Ramazanov – Cand. Sci. (Med.), Sklifosovskii Research Institute of Emergency Medical Care. E-mail: RamazanovGR@sklif.mos.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6824-4114>

Sergey S. Petrikov – D. Sci. (Med.), Prof. RAS, Sklifosovskii Research Institute of Emergency Medical Care, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: PetrikovSS@sklif.mos.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1141-2919>

Karen R. Dzhagraev – D. Sci. (Med.), Sklifosovskii Research Institute of Emergency Medical Care. E-mail: Dzhagraev@sklif.mos.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9081-8276>

Karina I. Chekhonatskaya – Clinical Resident, Sklifosovskii Research Institute of Emergency Medical Care. E-mail: k.chekchon@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2763-0320>

Zhamilat H. Gadzhieva – Clinical Resident, Sklifosovskii Research Institute of Emergency Medical Care. E-mail: Jamilat444@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8518-0570>

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.05.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 31.10.2019

Некоторые формы симптоматических (структурных) эпилепсий у взрослых

Н.В. Пизова✉

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия
✉ pizova@yandex.ru

Аннотация

Эпилепсия – хроническое заболевание центральной нервной системы. Представлены данные о распространенности эпилепсии у взрослых в разных странах. Описаны основные механизмы эпилептогенеза. Более глубоко описаны эпилептические припадки у пациентов с ишемическим или геморрагическим инсультом, после черепно-мозговой травмы и представлены особенности острых приступов, а также поздних эпилептических приступов при этих заболеваниях. Приведены данные о частоте встречаемости эпилептических припадков у пациентов с различными новообразованиями головного мозга, а также о взаимосвязи развития эпилепсии у этих пациентов в зависимости от локализации опухоли и ее гистологии. Представлены рекомендации по применению антиэпилептических препаратов в качестве исходной монотерапии у взрослых с очаговыми припадками и в зависимости от основного процесса, вызывающего развитие той или иной симптоматической (структурной) эпилепсии. Более детально рассмотрен препарат Конвулекс®.

Ключевые слова: структурная (симптоматическая) эпилепсия, острые нарушения головного мозга, черепно-мозговая травма, новообразования головного мозга, лечение.

Для цитирования: Пизова Н.В. Некоторые формы симптоматических (структурных) эпилепсий у взрослых. Consilium Medicum. 2019; 21 (9): 58–65. DOI: 10.26442/20751753.2019.9.190589

Review

Some types of structural (symptomatic) epilepsy in adults

Natalia V. Pizova✉

Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia
✉ pizova@yandex.ru

Abstract

Epilepsy is a chronic central nervous system disorder. Data on epilepsy in adult patients prevalence in different countries are presented. Underlying mechanisms of epileptogenesis are described. Epileptic seizures in patients after ischemic or hemorrhagic stroke and after traumatic brain injury are described more thoroughly and characteristics of acute seizures as well as late epileptic seizures in these disorders are presented. Data on incidence of epileptic seizures in patients with various brain neoplasms and of interrelations of epilepsy development in these patients depending on tumor localization and histology are given. Guidelines on the use of antiepileptic medications as monotherapy in patients with focal seizures depending on the main process causing development of one or another symptomatic (structural) epilepsy are presented. Convulex® is described in detail.

Key words: structural (symptomatic) epilepsy, acute cerebral events, traumatic brain injury, brain neoplasms, treatment.

For citation: Pizova N.V. Some types of structural (symptomatic) epilepsy in adults. Consilium Medicum. 2019; 21 (9): 58–65. DOI: 10.26442/20751753.2019.9.190589

Эпилепсия – хроническое заболевание центральной нервной системы с возникновением неспровоцированных эпилептических приступов [1]. В 2014 г. Международная противозепилептическая лига – International League Against Epilepsy (ILAE) предложила определение эпилепсии как заболевания головного мозга, определяемое любым из следующих состояний [2]:

- не менее двух неспровоцированных (или рефлекторных) эпилептических приступов с интервалом более 24 ч;
- один неспровоцированный (или рефлекторный) приступ и вероятность повторения приступов, близкая к общему риску рецидива ($\geq 60\%$) после двух спонтанных приступов, в последующие 10 лет;
- диагноз эпилептического синдрома.

Эпилепсия встречается с частотой от 4 до 8 случаев на 1 тыс. человек в США [3, 4]. В Италии заболеваемость эпилепсией составляет 48,35 на 100 тыс. новых случаев в год, и это сопоставимо с данными, зарегистрированными в других промышленно развитых странах. В Российской Федерации распространенность составляет 3,2 случая на 1 тыс. населения (европейская часть – 3,1; Сибирь и Дальний Восток – 3,4; крупные города – 3,1; небольшие города и сельская местность – 3,7 случая на 1 тыс. населения соответственно) [5–7]. Показано, что заболеваемость выше у мужчин, чем у женщин [8]. Общие расходы на медицинское обслуживание для пациентов с эпилепсией пропорциональны количеству эпизодов эпилепсии с трехкратной более высокой стоимостью у пациентов с 1 или несколькими приступами в неделю по сравнению с лицами с менее чем 1 приступом в год [4].

По оценкам, 1–2% населения мира страдают эпилепсией [9, 10]. Это может происходить во всех возрастных группах и связано с бременем социально-экономических, поведенческих, психиатрических и других медицинских проблем как для пациента, так и для его близких [2, 11].

Эпилептогенез описывает процесс структурных изменений, приводящих к судорожной активности в нормальном мозге [12]. В последние годы предложено много гипотез, объясняющих этиопатогенез эпилепсии, в том числе нейродегенерацию [13, 14], нарушение гематоэнцефалического барьера [15], дисрегуляторные изменения в amygdala, изменения в глутаматергической системе [16], окислительный стресс [17], гипоксия [18] и эпигенетическая модификация ДНК [19]. До настоящего времени около 40% случаев эпилепсии имеет неизвестную этиологию [20].

В классификации эпилепсии ILAE 2017 г. при распределении этиологических групп сделан акцент на те группы, которые могут быть важны для выбора тактики лечения. Это структурная, генетическая, инфекционная, метаболическая и иммунная этиология, а также неизвестная этиология [2].

Исследования подтвердили, что повреждения центральной нервной системы, такие как ишемический или геморрагический инсульт, церебральная гипоксия, нейроинфекции с поражением головного мозга, воспалительные заболевания головного мозга, аутоиммунные и дегенеративные заболевания, связаны с развитием эпилептических приступов или острых приступов, а также поздних эпилептических приступов [21, 22].

Острые нарушения мозгового кровообращения и эпилепсия

В настоящее время инсульт является одной из значимых причин смерти и одной из основных причин серьезной инвалидности среди взрослых. Отмечается увеличение числа выживших после инсульта, но у них имеются значительные последствия [23]. Эпилептические приступы являются серьезным осложнением после инсульта. Сообщалось, что на долю ишемического и геморрагического инсультов приходится около 11% всех случаев эпилепсии у взрослых и 45% случаев эпилепсии в возрасте старше 60 лет [19]. До настоящего времени не существует надежных руководств по клинической практике, касающихся большинства фундаментальных вопросов лечения постинсультных эпилептических приступов [24–27].

В большинстве стран мира используется классификация G. Barolin и соавт. (1962 г.), которые предложили разделение эпилептических приступов при цереброваскулярной патологии в зависимости от их начала по отношению к развитию инсульта [28]. Припадки-предвестники (heralding) развиваются до инсульта при наличии цереброваскулярной болезни и являются частым проявлением преходящего нарушения мозгового кровообращения или проявлением так называемого немом инсульта, который не сопровождается выраженным неврологическим дефицитом и в дальнейшем диагностируется ретроспективно по данным компьютерной томографии. Ранние эпилептические приступы (early) появляются в течение первых 7 сут развития инсульта. Поздние приступы (late), или постинсультная эпилепсия (ПИЭ), подразумевают развитие эпилептических приступов спустя 7 сут и более от развития инсульта [29–35]. Постинсультные приступы могут быть классифицированы на ранние и поздние приступы, потому что лежащие в их основе патологические механизмы и последующий риск развития эпилепсии различны.

Припадки-предвестники связывают с длительной сосудистой недостаточностью вследствие стенозирующего поражения магистральных сосудов головного мозга, они развиваются до клинической манифестации инсульта и часто являются единственным проявлением преходящего нарушения мозгового кровообращения или так называемого немом инсульта, который диагностируется ретроспективно по данным компьютерной или магнитно-резонансной томографии [36]. Исследования показали, что постинсультные приступы с ранним началом могут быть результатом острого повреждения нейрона и последующей глутаматопосредованной эксайтотоксичности, дисфункции ионных каналов и повышенной проницаемости гематоэнцефалического барьера [24, 37–39]. Напротив, механизмы, лежащие в основе позднего начала постинсультных приступов, могут быть вторичными и связанными с формированием глии, хроническим воспалением, нейродегенерацией, измененной синаптической пластичностью, что в конечном итоге приводит к повышенной возбудимости нейронов [40, 41].

Из-за различий в используемых определениях ранних и поздних постинсультных судорог (ПИС), различий в дизайне исследований, когорте пациентов и подтипе инсульта (ишемический или геморрагический) частота ранних постинсультных судорог зарегистрирована как 2,2–33%, в то время как частота поздних постинсультных судорог варьирует от 3 до 67% [27, 35, 42, 43]. Несмотря на все эти различия, картина заболеваемости является постоянной. Есть 2 пика в возникновении постинсультных эпилептических приступов – первый обычно в течение 1-го дня после инсульта, а второй между 6 и 12 мес соответственно [27, 42, 43].

Многие исследования изучали факторы риска, связанные с ПИЭ, и выявлено, что геморрагический инсульт, поражение коры головного мозга, выраженность исходного невро-

логического дефицита (высокий балл по шкале инсульта NIHSS), пациенты молодого возраста (<65 лет), семейный анамнез судорог и генетические факторы (rs671, CD41-1 и т.д.) способствуют более высокому риску развития ПИС и ПИЭ. В нескольких исследованиях предпринята попытка разработать способ для прогнозирования риска развития ПИЭ [25, 35, 44–47]. Геморрагическая трансформация является фактором риска развития ранних приступов, а также независимым предиктором возникновения эпилептического статуса в остром периоде ишемического инсульта [48–52]. В некоторых исследованиях [36, 43, 52–54] обнаружена более высокая частота возникновения эпилептических приступов после кардиоэмболического инсульта по сравнению с другими подтипами ишемического инсульта. В то же время имеется большое число исследований, в которых данная взаимосвязь не подтвердилась [48, 55–58].

В настоящее время в ряде работ показано, что ПИС могут представлять собой приступ с фокальным началом, с нарушенным сознанием или осознанием, или без этого (старые термины – простые или сложные парциальные приступы), с или без двигательных симптомов, приступом с фокальным началом с последующим развитием билатерального тонико-клонического приступа (старый термин – вторично генерализованные тонико-клонические приступы). Некоторые постинсультные судороги также могут быть представлены как генерализованные, так и с неизвестным началом. M. Stefanidou и соавт. [42] в своем когортном исследовании обнаружили, что 18 (72%) из 25 ПИС были приступами с фокальным началом, в том числе 4 (22%) из 18 – с последующим развитием билатеральных тонико-клонических приступов. Генерализованными приступами были 7 (28%) из 25 ПИС. В популяционном долгосрочном исследовании T. Bryndziar и соавт. [59] обнаружили, что 66% ПИС были фокальными (частичными) приступами с вторичной генерализацией или без нее, 34% ПИС были генерализованными приступами, в 11,4% ПИС развился эпилептический статус (ЭС).

Что касается симптоматического лечения ПИС, после установления диагноза ПИС на практике следующим важным шагом является принятие решения о необходимости немедленного лечения антиэпилептическими препаратами (АЭП). Было предложено и в настоящее время является общепринятым принципом, что, когда у пациента появляется 2-й или более неспровоцированный рецидивирующий приступ, следует сразу назначать АЭП, поскольку риск повторных приступов очень высок (57% к 1 году и 73% к 4 годам) [2]. Также общепризнанно, что, если у пациента с первым неспровоцированным приступом не выявлено значительного высокого риска ($\geq 60\%$) для повторных приступов, лечение АЭП следует отложить до появления повторного приступа. Но для ПИС эта концепция не может быть применена, потому что инсульт производит структурное повреждение и риск повторных приступов варьируется среди различных исследований; поэтому немедленное лечение АЭП все еще обсуждается и зависит от нескольких клинических ситуаций [60–65].

Ранние приступы могут увеличивать риск развития повторных приступов, но риск зарегистрирован до 33% и был незначительно выше, чем при единичном неспровоцированном приступе в случаях с эпилепсией другой этиологии, отличной от инсульта. Кроме того, некоторые исследователи считают, что ранний приступ является спровоцированным приступом, поэтому обычно он не требует лечения АЭП [46]. Также считается, что временное лечение АЭП (1 мес) может быть полезным для предотвращения поздних приступов [61, 62, 66]. Но доказательства недостаточно убедительны, чтобы дать общую рекомендацию.

В случаях поздних приступов риск повторного приступа значительно увеличивается. По данным исследований,

риск развития поздних приступов после повторного приступа выявлен на уровне 55–90% [27, 35, 42, 43]. Но риск рецидива неодинаков во всех исследованиях. В некоторых исследованиях также сообщалось, что нет различий по риску рецидива между ранними и поздними приступами [59, 67, 68].

Черепно-мозговая травма и судороги

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) является одной из наиболее распространенных причин смерти и инвалидности у людей в возрасте до 40 лет, а также у пожилых людей [69]. Показатели ЧМТ с годами неуклонно растут и в настоящее время достигли масштабов эпидемии [69, 70]. Глобальные показатели заболеваемости ЧМТ варьируются от 91 до 546 случаев на 100 тыс. населения. Так, в США заболеваемость составляет более 2,5 млн, из которых около 12% приводят к госпитализации или смерти [71]. Статистика Всемирной организации здравоохранения показывает, что ЧМТ к 2020 г. превзойдет многие другие заболевания и будет основной причиной смерти и инвалидности [72].

Эпидемиологические данные по ЧМТ варьируются во всем мире с точки зрения демографии и причинности. Последние данные указывают на первый пик заболеваемости в возрасте от 20 до 30 лет и второй пик – в возрасте старше 60 лет [21, 22]. Общие причины включают дорожно-транспортные происшествия, насилие, падения, профессиональные опасности, несчастные случаи в быту и контактные виды спорта [21, 22, 69]. Алкоголизм является основным фактором риска [21, 22]. ЧМТ встречается гораздо чаще у мужчин [21, 69].

ЧМТ является единственным прямым фактором риска развития посттравматической эпилепсии (ПТЭ), и этот риск хорошо известен. Однако одна из многих нерешенных проблем заключается в том, являются ли острые или ранние припадки предиктором развития ПТЭ. Травма головного мозга может значительно увеличить риск развития эпилепсии. ПТЭ относится к эпилепсии, вторичной на фоне перенесенной ЧМТ, которая может произойти в любое время ЧМТ [73]. ПТЭ встречается примерно у 20% пациентов с эпилепсией. Общая частота эпилепсии составляет 5–7% у пациентов с ЧМТ и 11% – у пациентов с тяжелой непроникающей ЧМТ [74]. Эпидемиологические исследования показали, что на ПТЭ приходится 10–20% симптоматической эпилепсии в общей популяции и 5% – всех эпилепсий [75]. Заболеваемость ПТЭ среди ветеранов намного выше, чем среди гражданского населения. Общая заболеваемость ПТЭ среди гражданского населения составляет приблизительно 2% [75], но в ветеранской популяции она достигает 25% [76]. Кроме того, заболеваемость эпилепсией колеблется от 22 до 43% (в среднем 34%) через 5 лет после ЧМТ среди гражданского населения, а заболеваемость для ветеранов составляет почти 50% через 10 лет и более после травмы.

Обычно используются следующие определения судорожных припадков: немедленные (возникающие в течение 24 ч), ранние (в течение первых 7 дней) и поздние (возникающие через 7 дней). Это разделение клинически обосновано, несмотря на то что риск повторения ранних приступов невысокий, тогда как у 80% пациентов, перенесших эпилептический пароксизм через 1 нед после ЧМТ, уже в ближайшие 2 года формируется ПТЭ [77]. На долю ранних посттравматических судорог после ЧМТ среди гражданского населения приходится 4–25%, тогда как частота поздних посттравматических припадков может достигать 42% [78].

Существует некоторое противоречие относительно того, увеличивают ли ранние судороги риск развития ПТЭ. Так, J. Appeneers и соавт. [79] сообщили, что ранние припадки не являются независимым фактором риска для поздних припадков. Тем не менее имеются более веские доказательства

высокого риска рецидива судорог после первого позднего припадка: 47% – в течение 1 мес после ЧМТ, 86% – через 2 года после ЧМТ [77].

После первого позднего припадка у 86% пациентов развивается второй припадок в течение 2 лет. Это настоятельно предполагает развитие эпилептогенного процесса. Ранние посттравматические припадки связаны с повреждением ткани мозга за счет повышенного внутричерепного давления, мозговой гипоксии и/или чрезмерного высвобождения нейротрансмиттеров [80, 81].

В настоящее время согласно новой классификации, по данным ILAE, изолированный поздний неспровоцированный приступ, связанный с известной ЧМТ, теперь соответствует критериям эпилепсии [82].

Согласно Z. Liu и соавт., появление ПТЭ тесно связано с локализацией ЧМТ, типом травмы и тяжестью травмы. Также показано, что ПТЭ чаще встречалась у людей с повреждением теменной и височной доли [83]. В теменной доле чаще выявляется электрическая активность, чем в других областях [74]. ЧМТ приводит к синаптическим нарушениям в гиппокампе [69]. Кроме того, Z. Liu и соавт. подтверждают, что открытая ЧМТ сильнее связана с развитием ранних эпилептических припадков после травмы, чем закрытая ЧМТ [83].

Критическим фактором, определяющим ПТЭ, является тяжесть ЧМТ [84]. В раннем популяционном клиническом исследовании случаев ЧМТ (n=4541), имевших место между 1935 и 1984 г., исследователи обнаружили, что 5-летняя совокупная вероятность неспровоцированных приступов составила 0,7% у пациентов с легкими ЧМТ, 1,2% – для умеренной ЧМТ и 10,0% – для тяжелой ЧМТ [79]. Другими ключевыми факторами риска для более тяжелой травмы являются проникновение в толщу твердой мозговой оболочки, депрессивный перелом черепа, внутричерепная гематома и потеря сознания или амнезия в течение более одного дня [85]. Кроме того, наличие ранних припадков может предполагать людей к развитию поздних ПТЭ [76]. Маленькие дети более склонны к ранним припадкам, а подростки и взрослые – к поздним припадкам [76]. Пожилой возраст также может увеличить риск развития ПТЭ [85]. Пол в целом не влияет на риск развития ПТЭ, хотя женщины могут иметь более высокий риск развития ПТЭ после легких травм по сравнению с мужчинами [86].

В одном из последних исследований показано, что мужчины имели более высокий риск развития ПТЭ, чем женщины [87]. У лиц с ПТЭ в анамнезе имелись указания на злоупотребление алкоголем, наличие посттравматической амнезии, очаговых неврологических симптомов, потери сознания в дебюте ЧМТ. Также было отмечено, что выявленные патологические изменения при нейровизуализации, такие как перелом черепа, ушиб головного мозга, субдуральное кровоизлияние и внутричерепное кровоизлияние, были сильными факторами риска развития ПТЭ. Риск развития ПТЭ после перелома черепа, легкой травмы головного мозга и тяжелой ЧМТ достигал максимума в течение 1-го года после ЧМТ, а затем постепенно снижался. Тем не менее высокий риск ПТЭ сохранялся в течение более 10 лет [87].

Генетическая предрасположенность может играть определенную роль в развитии ПТЭ, субъекты с APOE-e4-аллелем могут быть подвержены более высокому риску ПТЭ, HP2-2-аллель гаптоглобина может быть другим генетическим фактором риска [88]. По результатам нескольких клинических исследований выявляются различные типы поздних судорог после ЧМТ. Так, в исследовании 60 пациентов с умеренной и тяжелой ЧМТ у 52% развились генерализованные приступы, у 33% – фокальные приступы, а у 15% – фокальные приступы со вторичной генерализацией [77]. Существуют также доказательства того, что риск развития ПТЭ может зависеть от типа посттравматических

судорог, при этом фокальные припадки имеют тенденцию повторяться чаще, чем генерализованные [89, 90], тогда как A. Haltiner и соавт. [77] не обнаружили значимой прогностической связи между типом первого позднего припадка и вероятностью повторения припадков. В другом исследовании вероятность развития ПТЭ была самой высокой для пациентов с простыми парциальными приступами (100%), за которыми следуют пациенты со сложными парциальными приступами (81,8%) и пациенты со сложными парциальными приступами со вторичной генерализацией (76,0%) [91].

Новообразования головного мозга и эпилепсия

Описания эпилептических припадков из-за опухолей головного мозга встречаются с XIX в. J. Jackson впервые сообщил о прямой связи между судорогами и опухолью головного мозга [92]. Приблизительно у 30–50% пациентов с опухолями головного мозга приступы являются первичным симптомом [93, 94]. Приступы играют очень важную роль в качестве жизни, особенно у пациентов с медленно растущими первичными опухолями головного мозга, у которых частота приступов достигает 80–90% [93, 95]. Эти припадки часто проявляются как фокальные припадки со вторичной генерализацией.

Расположение опухоли также является важной детерминантой эпилепсии, связанной с опухолью. E. Chang и соавт. [96] сообщили, что подкорковая локализация с ростом опухоли в глубоких срединных структурах с меньшей вероятностью приведет к судорогам. Некоторые авторы [97] также предположили, что местоположение и близость к серому веществу были важными факторами в развитии эпилепсии у пациентов с глиомой. В целом опухоли в лобных и височных долях, а также в лимбической системе чаще вызывают приступы, чем опухоли в других местах [96, 98]. Расположение опухолей тесно связано с их гистологией. Большинство глиоэпиральных опухолей происходит в височной доле.

Эпилептический припадок является наиболее распространенным клиническим проявлением первичной опухоли головного мозга. Несмотря на это частое явление, патофизиология, лежащая в основе эпилептических припадков, связанных с опухолью, понятна лишь в незначительной степени. Более ранние исследования были сосредоточены главным образом на влиянии внутренних особенностей опухоли, особенно гистологических и молекулярных характеристик [93, 99–102], что имело ограниченную клиническую применимость. При использовании современной нейровизуализации подробная анатомическая информация об опухолях головного мозга доступна на ранних стадиях диагностического процесса и, следовательно, обладает значительным потенциалом при принятии клинических решений. Показано, что инфратенториальные опухоли реже ассоциируются с эпилептическими припадками [93, 103], чем супратенториальные. Частота развития судорог варьирует в зависимости от локализации опухолей – в лобных, теменных, височных долях или островке [99, 103–107].

Некоторые исследования показали повышенный риск судорог при наличии олигодендроглиальных опухолей (олигодендроглиомы, олигоастроцитомы) [96, 108, 109], тогда как другие не подтвердили эту связь [100].

В одном из последних исследований с включением 678 пациентов у 311 (45,9%) были эпилептические припадки [110], у 444 (65,5%) была диагностирована глиобластома, у 118 (17,4%) – глиома 3-й степени злокачественности (включая анапластическую астроцитому, олигодендроглиому и олигоастроцитому), у 76 (11,2%) – диффузная глиома низкой степени злокачественности (включая диффузную астроцитому, олигодендроглиому и олигоастроцитому). Расположение опухоли в центральной доле было связано с более высокой распространенностью приступов,

особенно в прецентральной извилине или парацентральной доле (100%). Судороги из-за опухолей в центральной доле отличаются от таковых в других местах более низким риском вторичной генерализации ($p < 0,001$) Двустороннее распространение опухоли, расположение ее в подкорковых структурах и рост в более глубокие отделы белого вещества были связаны с более низким риском развития приступов [110].

В последнем отчете ILAE рекомендуется в качестве исходной монотерапии у взрослых с очаговыми припадками использовать карбамазепин, леветирацетам, фенитоин и зонисамид (доказательства уровня А). Для пациентов пожилого возраста ламотриджин и габапентин имеют доказательства уровня А [111].

У пациентов с ЧМТ хотя и есть доказательства того, что эти профилактические противосудорожные препараты уменьшают риск развития ранних припадков, доказанного преимущества для долгосрочного прогноза не существует [112]. Также важно отметить, что ни одно рандомизированное контролируемое исследование не показало, что одно лекарственное средство более эффективно, чем другое [113], как указано для фенитоина, карбамазепина, вальпроата и фенobarбитала.

Существует только одно руководство по клинической практике, содержащее рекомендации по профилактике судорог для взрослых пациентов с тяжелой ЧМТ (как правило, с длительной потерей сознания или амнезией, внутричерепной гематомой или контузией мозга и/или депрессивным переломом черепа) [114]:

- профилактическое лечение фенитоином, начиная с внутривенной нагрузки, следует начинать как можно скорее после травмы, чтобы снизить риск возникновения посттравматических приступов в течение первых 7 дней (уровень А);
- профилактическое лечение фенитоином, карбамазепином или вальпроатом не должно проводиться после первых 7 дней после ЧМТ, чтобы снизить риск возникновения посттравматических приступов после этого времени (уровень В) [114].

Другие рекомендации, касающиеся ведения ПТЭ у взрослых, включают следующее: взрослые, у которых впервые возник приступ, должны быть проинформированы о том, что вероятность повторного приступа максимальна в течение первых 2 лет после первого приступа (21–45%); доказательства уровня А [115].

В одном ретроспективном исследовании изучали внутривенное введение вальпроата натрия для профилактики судорог у взрослых и детей с ЧМТ [116]. Пациентам с посттравматическими судорогами назначался вальпроат натрия внутривенно в дозе 10–15 мг/кг в сутки, затем вальпроат перорально в течение 7 дней. С. Ма и соавт. обнаружили, что у людей, получавших вальпроат натрия, судорог не было; однако по сравнению с теми, кто не получал никакого лечения, статистически значимой разницы не выявлено [116]. Поскольку это только одно исследование, необходимы дальнейшие проспективные исследования, чтобы подтвердить какую-либо эффективность вальпроата натрия для лечения ПТЭ.

Что касается новообразований головного мозга и эпилепсии, то никакие рандомизированные клинические исследования не оценивали эффективность традиционных АЭП, таких как вальпроевая кислота (ВК), карбамазепин, фенитоин и фенobarбитал, у пациентов с опухолями головного мозга. Трудно сделать четкие выводы из имеющихся исследований. Следовательно, решение о том, какие АЭП назначать пациентам с опухолями головного мозга, основано главным образом на индивидуальных предпочтениях, а не на клинических данных. Однако метаанализ M. Glantz и соавт. 12 исследований, в которых изучалось применение АЭП (фенитоин, фенobarбитал или ВК) у пациентов с первичными и метастатическими опухолями головного мозга,

продемонстрировал отсутствие эффективности в предотвращении первого приступа или в снижении частоты первоначальных приступов [117]. N. Temkin также сообщил, что нет никаких доказательств того, что длительное лечение фенитоином и карбамазепином могло бы защитить от развития поздних судорог [118].

Противоэпилептический эффект ВК и ее солей известен медицинской науке с 1963 г. Эти препараты ингибируют фермент ГАМК-трансферазу и повышают синтез и высвобождение γ -аминомасляной кислоты (ГАМК), а также блокируют вольтажзависимые ионные каналы [119]. Вальпроаты и на сегодняшний день остаются одними из наиболее часто назначаемых препаратов для лечения эпилепсии. Соплидным международным наблюдательным исследованием J. Jedrzejczak и соавт. (2008 г.) с участием 1989 больных установлено, что при некоторых формах эпилепсии вальпроаты являются препаратами практически единственного или преимущественного выбора, поскольку другие АЭП могут аггравировать припадки или усугублять когнитивные и психические нарушения [120].

ВК обладает множеством механизмов. Считается, что ВК ингибирует эпилептические разряды путем стабилизации нейронных мембран и усиления передачи ГАМК. Она может индуцировать апоптоз, задержку роста и дифференцировку опухолевых клеток путем ингибирования деацетилазы гистонов [121]. Недавнее исследование показало, что ВК вызывает аутофагию в клетках глиомы, и это действие не зависит от апоптоза [122]. M. Weller и соавт. также указали на потенциальную противоопухолевую активность ВК у пациентов с глиобластомами, которые нуждались в АЭП во время химиолучевой терапии на основе темозоломида [123]. Тот факт, что как опухолевые, так и перитуморальные факторы способствуют патогенезу эпилепсии, связанной с опухолью, предполагает, что ВК следует рассматривать в качестве терапии 1-й линии при лечении эпилепсии, связанной с опухолью.

Также необходимо отметить, что при развитии структурной (симптоматической) эпилепсии после острого нарушения мозгового кровообращения или ЧМТ нередко могут развиваться серийные эпилептические приступы или такое тяжелое осложнение, как ЭС. Первое место среди случаев симптоматического ЭС у взрослых занимают цереброваскулярные заболевания (23%), частой причиной ЭС являются и изолированные соматогенные (симптоматические) воздействия (19–24%), метаболические расстройства (10–13%), аноксические или гипоксические (10–12%), злоупотребление алкоголем и отмена лекарственных средств (10–15%), инфекционные заболевания (8%) [124–126]. Может иметь значение ятрогенный фактор – передозировка медикаментов (антидепрессанты, фенотиазины, теофиллин, изониазид и др.). Нередко ЭС инициирует внезапная отмена седативных и наркотических препаратов у больных, длительно их принимающих. При ЭС у взрослых в качестве 1-й линии АЭП должны применяться лоразепам (4–8 мг) или диазепам (10 мг) внутривенно с последующим внутривенным введением 18 мг/кг фенитоина [127].

В последнее время альтернативой бензодиазепинам становятся вальпроаты. Опубликовано большое количество исследований, касающихся применения вальпроатов как при инициальном (раннем) ЭС, так и при развернутой и рефрактерной его форме при отсутствии эффекта от бензодиазепинов и барбитуратов [127–130]. Недавно Z. Yasiry и соавт. (2014 г.) опубликовали статью, в которой провели метаанализ эффективности 5 АЭП (вальпроаты, лакозамид, леветирацетам, фенobarбитал, фенитоин) у пациентов с резистентностью к бензодиазепинам [131]. Наибольшая эффективность была показана при назначении инъекционного вальпроата (75,7% случаев), применение леветирацетама позволило купировать приступы в 68,5% случаев, фенobarбитала – 73,6%, фенитоина – 50,2%.

Одним из препаратов ВК является Конвулекс®. Он выпускается во многих формах: раствор для внутривенного введения в ампулах объемом 5 мл (1 ампула содержит 500 мг вальпроата натрия), сироп для детей (1 мл сиропа содержит 50 мг активного вещества), капли для приема внутрь (1 мл раствора содержит 300 мг вальпроата натрия) и таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, содержащие 300 или 500 мг действующего вещества. В России Конвулекс® является одним из представителей внутривенных вальпроатов (раствор для внутривенного введения) [132]. При внутривенном медленном введении рекомендованная суточная доза составляет 5–10 мг вальпроата натрия на 1 кг массы тела. При внутривенном инфузионном введении рекомендованная доза составляет 0,5–1 мг вальпроата натрия 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.

Уже с 2001 г. В.А. Карловым в России проведены исследования по применению инъекционных форм вальпроатов [133]. В случаях симптоматического ЭС при острых поражениях головного мозга и у пациентов в коме лечение следует начинать непосредственно с внутривенного введения вальпроата (препарат Конвулекс®). Средние суточные дозы препарата Конвулекс® для взрослых составляют 20 мг/кг. Лечение можно начать с введения ударной дозы вальпроата струйно, а затем перейти на капельное введение или же с внутривенного капельного введения – до достижения максимальной суточной дозы. При этом для быстрого достижения и поддержания высокой концентрации в плазме (для купирования ЭС, серийных судорог) Конвулекс® вводится внутривенно струйно в течение 5 мин из расчета 15 мг/кг. Через 30 мин после струйного введения следует начать внутривенную инфузию препарата Конвулекс® из расчета 1 мг/кг в час. Для этого содержимое 1 ампулы 500 мг разводят в 500 мл 0,9% натрия хлорида или 5% раствора декстрозы [120].

Таким образом, результаты международных и отечественных исследований доказали высокую эффективность и хорошую переносимость инъекционных форм вальпроата (препарат Конвулекс®), определяя широкое применение данного АЭП в клинической практике.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. М.: Медицина, 2010. [Karlov V.A. Epilepsy in children and adult women and men. Moscow: Meditsina, 2010 (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. Helmers SL, Thurman DJ, Durgin TL et al. Descriptive epidemiology of epilepsy in the U.S. population: a different approach. *Epilepsia* 2015; 56: 942–8. DOI: 10.1111/epi.13001
4. Gupta S, Kwan P, Faught E et al. Understanding the burden of idiopathic generalized epilepsy in the United States, Europe, and Brazil: an analysis from the National Health and Wellness Survey. *Epilepsy Behav* 2016; 55: 146–56. DOI: 10.1016/j.yebeh.2015.12.18
5. Мильчакова Л.Е. Эпидемиология эпилепсии в отдельных субъектах Российской Федерации: эпидемиология, клиника, социальные аспекты, возможности оптимизации фармакотерапии. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008. [Mil'chakova L.E. Epidemiologia epilepsii v otdel'nykh sub'ektakh Rossiiskoi federatsii: epidemiologia, klinika, sotsial'nye aspekty, vozmozhnosti optimizatsii farmakoterapii. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Moscow, 2008 (in Russian).]
6. Авакян Г.Н. Вопросы современной эпилептологии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2015; 7 (4): 16–21. [Avakian G.N. Voprosy sovremennoi epileptologii. Epilepsia i paroksizmal'nye sostoiianiia. 2015; 7 (4): 16–21 (in Russian).]
7. 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.

- [Mazina N.K., Mazin P.V., Kisilitsyn Iu.V., Markova E.M. Farmakoeconomicheskie aspekty primeneniya rufinamida pri sindrome Lennoksa–Gasto. Farmakoeconomika. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologia. 2016; 9 (1): 15–22 (in Russian).]
8. Giussani G, Franchi C, Messina P et al. EPIRES Group Prevalence and incidence of epilepsy in a well-defined population of Northern Italy. *Epilepsia* 2014; 55: 1526–33. DOI: 10.1111/epi.12748
9. Ngugi AK, Kariuki SM, Bottomley C et al. Incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2011; 77: 1005–12. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31822cfc90
10. Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I et al. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach. *Epilepsia* 2010; 51: 883–90. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02481.x
11. Guerreiro CAM. Epilepsy: is there hope? *Indian J Med Res* 2016; 144: 657–60. DOI: 10.4103/ijmr.JMR_1051_16
12. Sloviter RS, Bumanglag AV. Defining “epileptogenesis” and identifying “antiepileptogenic targets” in animal models of acquired temporal lobe epilepsy is not as simple as it might seem. *Neuropharmacology* 2013; 69: 3–15. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2012.01.022
13. Pitkanen A, Lukasiuk K. Molecular and cellular basis of epileptogenesis in symptomatic epilepsy. *Epilepsy Behav* 2009; 14 (Suppl. 1): 16–25. DOI: 10.1016/j.yebeh.2008.09.023
14. Reddy DS. Neuroendocrine aspects of catamenial epilepsy. *Horm Behav* 2013; 63: 254–66. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2012.04.016
15. Bar-Klein G, Lublinsky S, Kaminsky L et al. Imaging blood–brain barrier dysfunction as a biomarker for epileptogenesis. *Brain* 2017; 140: 1692–705. DOI: 10.1093/brain/awx073
16. Aroniadou-Anderjaska V, Fritsch B, Qashu F, Braga MF. Pathology and pathophysiology of the amygdala in epileptogenesis and epilepsy. *Epilepsy Res* 2008; 78: 102–16. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2007.11.011
17. Ashrafi MR, Shams S, Nouri M et al. A probable causative factor for an old problem: selenium and glutathione peroxidase appear to play important roles in epilepsy pathogenesis. *Epilepsia* 2007; 48: 1750–5. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2007.01143.x
18. Loscher W, Brandt C. Prevention or modification of epileptogenesis after brain insults: experimental approaches and translational research. *Pharmacol Rev* 2010; 62: 668–700. DOI: 10.1124/pr.110.003046
19. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935–1984. *Epilepsia* 1993; 34: 453–8. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1993.tb02586.x
20. Andrzejczak D. Epilepsy and pro-inflammatory cytokines. Immunomodulating properties of antiepileptic drugs. *Neurol Neurochir Pol* 2011; 45: 275–85.
21. Tagliaferri F, Compagnone C, Korsic M et al. A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. *Acta Neurochir (Wien)* 2006; 148 (3): 255–68. DOI: 10.1007/s00701-005-0651-y
22. Christensen J. The Epidemiology of posttraumatic epilepsy. *Semin Neurol* 2015; 35 (3): 218–22.
23. Krueger H, Koot J, Hall RE et al. Prevalence of individuals experiencing the effects of stroke in Canada: Trends and projections. *Stroke* 2015; 46: 2226–31. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.009616
24. Tanaka T, Ihara M. Post-stroke epilepsy. *Neurochem Int* 2017; 107: 219–28. DOI: 10.1016/j.neuint.2017.02.002
25. Zelano J. Poststroke epilepsy: update and future directions. *Ther Adv Neurol Disord* 2016; 9: 424–35. DOI: 10.1177/1756285616654423
26. Pitkanen A, Roivainen R, Lukasiuk K. Development of epilepsy after ischaemic stroke. *Lancet Neurol* 2016; 15: 185–97. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00248-3
27. Chung JM. Seizures in the acute stroke setting. *Neurol Res* 2014; 36: 403–6. DOI: 10.1179/1743132814Y.00000000352
28. Barolin GS, Sherzer E. Epileptische Anfälle bei Apoplektikern. *Wein Nervenhe* 1962; 20: 35–47.
29. Бурд Г.С., Гехт А.Б., Лебедева А.В. и др. Эпилепсия у больных ишемической болезнью головного мозга. *Журн. неврологии и психиатрии*. 1998; 2: 4–8.
[Burd G.S., Gekht A.B., Lebedeva A.V. et al. Epilepsia u bol'nykh ishemicheskoi bolezni'u golovno-golovno-golova. *Zhurn. nevrologii i psikiatrii*. 1998; 2: 4–8 (in Russian).]
30. Arboix A, Garcia-Eroles L, Massons JB et al. Predictive factors of early seizures after acute cerebrovascular disease. *Stroke* 1997; 28 (8): 1590–4.
31. Cheung CM, Tsoi TH, Au-Yang M, Tang AS. Epileptic seizures after stroke in Chinese patients. *J Neurol* 2003; 250 (7): 839–43.
32. Kilpatrick CJ, Davis SM, Tress BM et al. Epileptic seizures in acute stroke. *Arch Neurol* 1990; 47 (2): 157–60.
33. Lamy C, Domigo V, Semah F et al. Early and late seizures after cryptogenic ischemic stroke in young adults. *Neurology* 2003; 60 (3): 365–6.
34. Rumbach L, Sablot D, Berger E et al. Status Epilepticus in stroke: report on a hospital-based stroke cohort. *Neurology* 2000; 54 (2): 350–4.
35. Beghi E, D'Alessandro R, Beretta S et al. Incidence and predictors of acute symptomatic seizures after stroke. *Neurology* 2011; 77: 1785–93.
36. Giroud M, Gras P, Fayolle H et al. Early seizures after acute stroke: a study of 1640 cases. *Epilepsia* 1994; 35: 959–64.
37. Reddy DS, Bhimani A, Kuruba R et al. Prospects of modeling poststroke epileptogenesis. *J Neurosci Res* 2017; 95: 1000–16. DOI: 10.1002/jnr.23836
38. Myint PK, Staufenberg EF, Sabanathan K. Post-stroke seizure and post-stroke epilepsy. *Postgrad Med J* 2006; 82: 568–72. DOI: 10.1136/pgmj.2005.041426
39. Lynch MW, Rutecki PA, Sutula TP. The effects of seizures on the brain. *Curr Opin Neurol* 1996; 9: 97–102. DOI: 10.1097/00019052-199604000-00007
40. Camilo O, Goldstein LB. Seizures and epilepsy after ischemic stroke. *Stroke* 2004; 35: 1769–75. DOI: 10.1161/01.STR.0000130989.17100.96
41. Ferlazzo E, Gasparini S, Beghi E et al. Epilepsy in cerebrovascular diseases: Review of experimental and clinical data with meta-analysis of risk factors. *Epilepsia* 2016; 57: 1205–14. DOI: 10.1111/epi.13448
42. Stefanidou M, Das RR, Beiser AS et al. Incidence of seizures following initial ischemic stroke in a community-based cohort: The Framingham Heart Study. *Seizure* 2017; 47: 105–10. DOI: 10.1016/j.seizure.2017.03.009
43. So EL, Annegers JF, Hauser WA et al. Population-based study of seizure disorders after cerebral infarction. *Neurology* 1996; 46: 350–5.
44. Arboix A, Comes E, Garcia-Eroles L et al. Prognostic value of very early seizures for in-hospital mortality in atherothrombotic infarction. *Eur Neurol* 2003; 50: 78–84. DOI: 10.1159/000072503
45. Lancman ME, Golimstok A, Norscini J et al. Risk factors for developing seizures after a stroke. *Epilepsia* 1993; 34: 141–3. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1993.tb02386.x
46. Serafini A, Gigli GL, Gregoraci G et al. Are Early Seizures Predictive of Epilepsy after a Stroke? Results of a Population-Based Study. *Neuroepidemiology* 2015; 45: 50–8. DOI: 10.1159/000382078
47. Zhao Y, Li X, Zhang K et al. The progress of epilepsy after stroke. *Curr Neuropharmacol* 2018; 16: 71–8. DOI: 10.2174/1570159X15666170613083253
48. Alberti A, Paciaroni M, Caso V et al. Early seizures in patients with acute stroke: Frequency, predictive factors, and effect on clinical outcome. *Vasc Health Risk Management* 2008; 4 (3): 715–20.
49. Devuyst G, Karapanayiotides T, Hottinger I et al. Prodromal and early epileptic seizures in acute stroke. *Neurology* 2003; 61: 249–52.
50. Paolucci S, Silvestri G, Lubich S et al. Poststroke late seizures and their role in rehabilitation of inpatients. *Epilepsia* 1997; 38 (3): 266–70.
51. Bateman BT, Claassen J, Willey JZ et al. Convulsive status epilepticus after ischemic stroke and intracerebral hemorrhage: frequency, predictors and impact on outcome in a large administrative dataset. *Neurocrit Care* 2007; 7: 187–93.
52. Szallarski JP, Rackley AY, Klendorfer DO et al. Incidence of seizures in the acute phase of stroke: A population-based study. *Epilepsia* 2008; 49 (6): 974–81.
53. Kraus JA, Berlitz P. Cerebral embolism and epileptic seizures – the role of the embolic source. *Acta Neurol Scand* 1998; 97: 154–8.
54. Lesser RP, Luders H, Dinner DS et al. Epileptic seizures due to thrombotic and embolic cerebrovascular disease in older patients. *Epilepsia* 1985; 26: 622–30.
55. Bladin CF, Alexandrov AV, Bellavance A et al. Seizures after stroke: a prospective multicenter study. *Arch Neurol* 2000; 57: 1617–22.
56. Black SE, Norris JW, Hachinski VC. Poststroke seizures. *Stroke* 1983; 14: 134.
57. Bogousslavsky JL, Van Melle G, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1000 consecutive patients with first stroke. *Stroke* 1988; 19: 1083–92.
58. Kittner SJ, Sharkness CM, Price TR et al. Infarcts with a cardiac source of embolism in the NINDS Stroke Data Bank: historical features. *Neurology* 1990; 40: 281–4.
59. Bryndziar T, Sedova P, Kramer NM et al. Seizures following ischemic stroke: Frequency of occurrence and impact on outcome in a long-term population-based study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016; 25: 150–6. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.09.008
60. Gilad R, Boaz M, Dabby R et al. Are post intracerebral hemorrhage seizures prevented by anti-epileptic treatment? *Epilepsy Res* 2011; 95: 227–31. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2011.04.002
61. Lahti A-M, Saloheimo P, Huhtakangas J et al. Poststroke epilepsy in long-term survivors of primary intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2017; 88: 2169–75. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004009
62. Qian C, Löppönen P, Tetri S et al. Immediate, early and late seizures after primary intracerebral hemorrhage. *Epilepsy Res* 2014; 108: 732–9. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2014.02.020
63. Gilad R. Management of seizures following a stroke: what are the options? *Drugs Aging* 2012; 129: 533–8.
64. Hesdorffer DC, Benn EKT, Cascino GD et al. Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure. *Epilepsia* 2009; 50: 1102–8. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01945.x
65. Tomari S, Tanaka T, Ihara M et al. Risk factors for post-stroke seizure recurrence after the first episode. *Seizure* 2017; 52: 22–6. DOI: 10.1016/j.seizure.2017.09.007
66. Hemphill JC III, Greenberg SM, Anderson CS et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015; 46: 2032–60.
67. Huang CW, Saposnik G, Fang J et al. Influence of seizures on stroke outcomes: a large multicenter study. *Neurology* 2014; 82: 768–76. DOI: 10.1212/WNL.000000000000166
68. Alvarez V. Acute seizures in the acute ischemic stroke setting: a step forward in their description. *Neurology* 2014; 82: 740–1. DOI: 10.1212/WNL.000000000000176
69. Roozenbeek B, Maas AI, Menon DK. Changing patterns in the epidemiology of traumatic brain injury. *Nat Rev Neurol* 2013; 9 (4): 231–6. DOI: 10.1038/nrneurol.2013.22
70. GBD 2016 Traumatic Brain Injury and Spinal Cord Injury Collaborators. Global, regional, and national burden of traumatic brain injury and spinal cord injury, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Neurol* 2019; 18 (1): 56–87. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30415-0
71. CDC. Report to Congress on Traumatic Brain Injury in the United States: Epidemiology and Rehabilitation 2014. https://www.cdc.gov/traumaticbraininjury/pubs/congress_epi_rehab.html
72. WHO. Projections of mortality and burden of disease, 2002–2030. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections2002/en/
73. Bolkvadze T, Pitkanen A. Development of post-traumatic epilepsy after controlled cortical impact and lateral fluid-percussion-induced brain injury in the mouse. *J Neurotrauma* 2012; 29 (5): 789–812. DOI: 10.1089/neu.2011.1954
74. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005; 46 (4): 470–2. DOI: 10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x
75. Lowenstein DH. Epilepsy after head injury: an overview. *Epilepsia* 2009; 50 (Suppl. 2): 4–9.

76. Asikainen I, Kaste M, Sarna S. Early and late posttraumatic seizures in traumatic brain injury rehabilitation patients: brain injury factors causing late seizures and influence of seizures on long-term outcome. *Epilepsia* 1999; 40: 584–9.
77. Haltiner AM, Temkin NR, Dikmen SS. Risk of seizure recurrence after the first late posttraumatic seizure. *Arch Phys Med Rehabil* 1997; 78: 835–40.
78. Khan AA, Banerjee A. The role of prophylactic anticonvulsants in moderate to severe head injury. *Int J Emerg Med* 2010; 22; 3 (3): 187–91.
79. Annegers JF, Hauser WA, Coan SP et al. A population-based study of seizures after traumatic brain injuries. *N Engl J Med* 1998; 338: 20–4.
80. Vespa PM, Miller C, McArthur D et al. Nonconvulsive electrographic seizures after traumatic brain injury result in a delayed, prolonged increase in intracranial pressure and metabolic crisis. *Crit Care Med* 2007; 35 (12): 2830–36.
81. Odebo OT, Sanya EO. Outcome of early posttraumatic seizure: an experience in Nigeria. *Niger J Clin Pract* 2008; 11 (3): 193–8.
82. Fisher RS. An overview of the 2017 ILAE operational classification of seizure types. *Epilepsy Behav* 2017; 70 (Part A): 271–3. DOI: 10.1016/j.yebeh.2017.03.022
83. Liu ZM, Chen QX, Chen ZB et al. Clinical analysis on risk factors and prognosis of early post-traumatic epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr* 2019; 77 (6): 375–80. DOI: 10.1590/0004-282X20190071
84. Ferguson PL, Smith GM, Wannamaker BB et al. A population-based study of risk of epilepsy after hospitalization for traumatic brain injury. *Epilepsia* 2010; 51: 891–8.
85. Annegers JF, Coan SP. The risks of epilepsy after traumatic brain injury. *Seizure* 2000; 9: 453–7.
86. Cancelliere C, Donovan J, Cassidy JD. Is sex an indicator of prognosis after mild traumatic brain injury: A systematic analysis of the findings of the WHO Collaborating Centre Task Force on Mild Traumatic Brain Injury and the International Collaboration on Mild Traumatic Brain Injury Prognosis. *Arch Phys Med Rehabil* 2016; 97 (Suppl. 2): S5–18.
87. Tao Xu, Xinyuan Yu, Shu Ou et al. Risk factors for posttraumatic epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Behav* 2017; 67: 1–6. DOI: 10.1016/j.yebeh.2016.10.026
88. D'Ambrosio R, Perucca E. Epilepsy after head injury. *Cur Opin Neurology* 2004; 17 (6): 731–5.
89. Weiss GH, Caveness WF. Prognostic factors in the persistence of post-traumatic epilepsy. *J Neurosurg* 1972; 37 (2): 164–9.
90. Salazar AM, Jabbari B, Vance SC et al. Epilepsy after penetrating head injury. I. Clinical correlates: a report of the Vietnam Head Injury Study. *Neurology* 1985; 35 (10): 1406–14.
91. Chen W, Li MD, Wang GF et al. Risk of post-traumatic epilepsy after severe head injury in patients with at least one seizure. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017; 13: 2301–6. DOI: 10.2147/NDT.S141486
92. Jackson JH. Localized convulsions from tumour of the brain. *Brain* 1882; 5: 364–74.
93. Van Breenen MS, Wilms EB, Vecht CJ. Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management. *Lancet Neurol* 2007; 6: 421–30.
94. Lote K, Stenwig AE, Skullerud K, Hirschberg H. Prevalence and prognostic significance of epilepsy in patients with gliomas. *Eur J Cancer* 1998; 34: 98–102.
95. Danfors T, Ribom R, Berntsson SG, Smits A. Epileptic seizures and survival during early disease in grade 2 gliomas. *Eur J Neurol* 2009; 16: 823–31.
96. Chang EF, Potts MB, Keles GE et al. Seizure characteristics and control following resection in 332 patients with low-grade gliomas. *J Neurosurg* 2008; 108: 227–35.
97. Schaller B, Ruegg SJ. Brain tumor and seizures: pathophysiology and its implications for treatment revisited. *Epilepsia* 2003; 44: 1223–32.
98. Engel J Jr. Seizures and epilepsy. Philadelphia: FA Davis, 1989; p. 221–39.
99. Kerkhof M, Vecht CJ. Seizure characteristics and prognostic factors of gliomas. *Epilepsia* 2013; 54: 12–7.
100. Pallud J, Audureau E, Blonski M et al. Epileptic seizures in diffuse low-grade gliomas in adults. *Brain* 2014; 137: 449–62.
101. Sanson M, Marie Y, Paris S et al. Isocitrate dehydrogenase 1 codon 132 mutation is an important prognostic biomarker in gliomas. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4150–4.
102. Skardelly M, Brendle E, Noell S et al. Predictors of preoperative and early postoperative seizures in patients with intra-axial primary and metastatic brain tumors: a retrospective observational single center study. *Ann Neurol* 2015; 78: 917–28.
103. Englot DJ, Magill ST, Han SJ et al. Seizures in supratentorial meningioma: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg* 2016; 124: 1552–61.
104. Liqant A, Haldre S, Oun A et al. Seizure disorders in patients with brain tumors. *Eur Neurol* 2001; 45: 46–51.
105. Lynam LM, Lyons MK, Drazkowski JF et al. Frequency of seizures in patients with newly diagnosed brain tumors: a retrospective review. *Clin Neurol Neurosurg* 2007; 109: 634–8.
106. Michelucci R, Pasini E, Meletti S et al. Epilepsy in primary cerebral tumors: the characteristics of epilepsy at the onset (results from the PERNO study-Project of Emilia Romagna Region on Neuro-Oncology). *Epilepsia* 2013; 54: 86–91.
107. Wychowski T, Wang H, Buniak L et al. Considerations in prophylaxis for tumor-associated epilepsy: Prevention of status epilepticus and tolerability of newer generation AEDs. *Clin Neurol Neurosurg* 2013; 115: 2365–9.
108. Pace A, Bove L, Innocenti P et al. Epilepsy and gliomas: incidence and treatment in 119 patients. *J Exp Clin Cancer Res* 1998; 17: 479–82.
109. Vecht CJ, Wagner GL, Wilms EB. Treating seizures in patients with brain tumors: Drug interactions between antiepileptic and chemotherapeutic agents. *Semin Oncol* 2003; 30: 49–52.
110. Akeret K, Serra C, Rafi O et al. Anatomical features of primary brain tumors affect seizure risk and semiology. *Neuroimage Clin* 2019; 22: 101688. DOI: 10.1016/j.nicl.2019.101688
111. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2013; 54: 551–63. DOI: 10.1111/epi.12074
112. Young KD, Okada PJ, Sokolove PE et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of phenytoin for the prevention of early posttraumatic seizures in children with moderate to severe blunt head injury. *Ann Emerg Med* 2004; 43: 435.
113. Torbic H, Forri A.A, Anger KE et al. Use of antiepileptics for seizure prophylaxis after traumatic brain injury. *Am J Health Syst Pharm* 2013; 70: 759–66.
114. Chang BS, Lowenstein DH. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: antiepileptic drug prophylaxis in severe traumatic brain injury. *Neurology* 2003; 60: 10–6.
115. Krumholz A, Wiebe S, Gronseth GS et al. Evidence-based guideline: management of an unprovoked first seizure in adults. *Neurology* 2015; 84: 1705–13.
116. Ma CY, Xue YJ, Li M et al. Sodium valproate for prevention of early posttraumatic seizures. *Chin J Traumatol* 2010; 13: 293–6.
117. Glantz MJ, Cole BF et al. Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000; 54: 1886–93.
118. Temkin NR. Antiepileptogenesis and seizure prevention trials with antiepileptic drugs: meta-analysis of controlled trials. *Epilepsia* 2001; 42: 515–24.
119. Бадалян О.Л., Бурд С.Г., Авакян Г.Н. и др. Сравнительная оценка эффективности и безопасности производных вальпроевой кислоты: опыт применения. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014; 6 (2): 39–44.
[Badalyan O.L., Burd S.G., Avakyan G.N. et al. Sravnitel'naya otsenka effektivnosti i bezopasnosti proizvodnykh val'proevoi kisloty: opyt primeneniya. Epilepsia i paroksizmal'nye sostoiانيا. 2014; 6 (2): 39–44. (in Russian).]
120. Бадалян О.Л., Савенков А.А. Современная концепция применения инъекционных вальпроатов при эпилептическом статусе. Consilium Medicum. 2019; 21 (2): 97–100. DOI: 10.26442/20751753.2019.2.190316
[Badalyan O.L., Savenkov A.A. Modern conception of usage of injectable valproates in status epilepticus. Consilium Medicum. 2019; 21 (2): 97–100. DOI: 10.26442/20751753.2019.2.190316 (in Russian).]
121. Li XN, Shu Q, Su JM et al. Valproic acid induces growth arrest, apoptosis, and senescence in medulloblastomas by increasing histone hyperacetylation and regulating expression of p21Cip1, CDK4, and MYC. *Mol Cancer Ther* 2005; 4: 1912–22.
122. Fu J, Shao CJ, Chen FR et al. Autophagy induced by valproic acid is associated with oxidative stress in glioma cell lines. *Neuro-oncol* 2010; 12: 328–40.
123. Weller M, Gorlia T, Cairncross JG et al. Prolonged survival with valproic acid use in the EORTC/NCIC temozolomide trial for glioblastoma. *Neurology* 2011; 77: 1156–64.
124. DeLorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR et al. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. *Neurology* 1996; 46: 1029–35.
125. DeLorenzo RJ, Waterhouse EJ, Towne AR et al. Prolonged nonconvulsive status epilepticus after the control of convulsive status epilepticus. *Epilepsia* 1998; 39: 833–40.
126. DeLorenzo RJ. Clinical syndromes and epidemiology of status epilepticus. In: H.Luders, S.Noachtar (eds.). Epileptic seizures pathophysiology and clinical semiology. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000; p. 697–710.
127. The drug treatment of status epilepticus in Europe: consensus document from a workshop at the first London Colloquium on Status Epilepticus. *Epilepsia* 2008; 49 (7): 1277–85.
128. Knake S, Hamer HM, Rosenow F. Status epilepticus: a critical review. *Epilepsy Behav* 2009; 15: 10–4.
129. Larch J, Trinka E. Intravenous valproate in status epilepticus. A systematic review of the evidence. *Epilepsia* 2006; 47: 39–46.
130. 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.
131. 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.
132. www.rlsnet.ru/tn_index_id_1803.htm
133. Карлов В.А., Андреева О.В. Применение инъекционного депакина при лечении эпилептического статуса. Русский медицинский журнал. 2001; 20 (9): 889–93.
[Karlova V.A., Andreeva O.V. Primenenie in'ektsionnogo depakina pri lechenii epilepticheskogo statusa. Russkii meditsinskii zhurnal. 2001; 20 (9): 889–93 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Пизова Наталья Вячеславовна – д-р мед. наук, проф. каф. нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО ЯГМУ. E-mail: pizova@yandex.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7465-0677>

Natalia V. Pizova – D. Sci. (Med.), Prof., Yaroslavl State Medical University. E-mail: pizova@yandex.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7465-0677>

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.09.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 31.10.2019

Нейрофизиологические параметры у пациентов с миелопатиями на отдаленном этапе реабилитации

Е.А. Ковражкина✉

ФГБУ «Федеральный центр цереброваскулярной патологии и инсульта», Москва, Россия

✉elekov2@yandex.ru

Аннотация

Цель. Сравнение нейрофизиологических параметров у пациентов с миелопатиями на отдаленных этапах реабилитации в зависимости от динамики в их состоянии.

Методы. Обследованы 87 пациентов с миелопатиями шейного и грудного уровня с давностью повреждения от 2 до 26 лет. Из них 51 пациент не имел динамики в неврологическом и функциональном статусе после месячного курса реабилитации (1-я группа), 32 пациента имели положительную динамику (2-я группа). Методом электронейромиографии исследовали проведение по n. tibialis, методом транскраниальной магнитной стимуляции – кортикоспинальное проведение для m. abductor hallucis.

Результаты. У пациентов 1-й группы статистически значимо ($p < 0,05$) чаще выявлялись признаки периферической аксонопатии (понижение амплитуды и повышение порогов М-ответов n. tibialis) и нарушения динамики спинального мотонейронного пула (повторные F-ответы), чаще отсутствовали вызванные моторные ответы с m. abductor hallucis на кортикальную магнитную стимуляцию ($p < 0,05$). У пациентов 2-й группы статистически значимо ($p < 0,05$) чаще выявлялись признаки миелопатии по параметрам F-волны (снижение скорости проведения, полифазия F-ответов).

Заключение. Сохранность супрасегментарного (наличие вызванных моторных ответов с мышц стоп) и сегментарного проведения (отсутствие периферической аксонопатии) у пациентов с миелопатиями – важное условие положительного реабилитационного прогноза на отдаленных этапах восстановления. Этим больные с большой длительностью заболевания отличаются от недавно заболевших, где периферическая аксонопатия играет меньшую роль, а большее значение имеет изменение проведения по типу миелопатии. Однако и на поздних этапах реабилитации миелопатия имеет определенное значение, что видно по параметрам F-волны в группе пациентов с положительной динамикой.

Ключевые слова: миелопатии, реабилитационный прогноз, электронейромиография, транскраниальная магнитная стимуляция.

Для цитирования: Ковражкина Е.А. Нейрофизиологические параметры у пациентов с миелопатиями на отдаленном этапе реабилитации. Consilium Medicum. 2019; 21 (9): 66–68. DOI: 10.26442/20751753.2019.9.190457

Original Article

Neurophysiological parameters in patients with myelopathy at a remote stage of rehabilitation

Elena A. Kovrazhkina✉

Federal Center for Cerebrovascular Pathology and Stroke, Moscow, Russia

✉elekov2@yandex.ru

Abstract

Aim. Comparison of neurophysiological parameters in patients with myelopathy at the remote stages of rehabilitation depending on the dynamics in their condition.

Methods. 87 patients with cervical and thoracic myelopathies with a lesion duration from 2 to 26 years were examined. Of these, 51 patients did not have dynamics in the neurological and functional status after a month-long rehabilitation course (group 1), 32 patients had a positive trend (group 2). The electroneuromyography method was used to research n. tibialis conduction, and transcranial magnetic stimulation was used to research corticospinal conduction for m. abductor hallucis.

Results. In patients of the 1st group, signs of peripheral axonopathy (decreased amplitude and increased thresholds of CMAP of n. tibialis) and disturbances in the dynamics of spinal motoneuron pool (repeated F-waves) were found to be statistically significantly ($p < 0.05$); more often there were no MEP on cortical magnetic stimulation ($p < 0.05$). Patients of the 2nd group statistically significantly ($p < 0.05$) more often showed signs of myelinopathy in terms of F-wave parameters (decrease of the conduction velocity, increase in the duration of F-waves).

Conclusion. Preservation of suprasegmental (presence of MEP from the muscles of the feet) and segmental (absence of peripheral axonopathy) in patients with myelopathy is an important condition for a positive rehabilitation prognosis at the remote stages of recovery. By this, patients with a long duration of the disease differ from those who have recently become ill, where peripheral axonopathy plays a smaller role, and more important is the change in conduction according to the type of myelinopathy. However, in the later stages of rehabilitation, myelinopathy has a certain significance, which can be seen from the F-wave parameters in the group of patients with positive dynamics.

Key words: myelopathy, rehabilitation prognosis, electroneuromyography, transcranial magnetic stimulation.

For citation: Kovrazhkina E.A. Neurophysiological parameters in patients with myelopathy at a remote stage of rehabilitation. Consilium Medicum. 2019; 21 (9): 66–68. DOI: 10.26442/20751753.2019.9.190457

Известно, что реабилитационные мероприятия наиболее эффективны в ранние сроки заболеваний и повреждений, однако и в поздние сроки (иногда до десятков лет) у ряда пациентов сохраняется чувствительность к реабилитационным воздействиям. Пациенты с заболеваниями и повреждениями спинного мозга (с миелопатиями) составляют обширную и сложную группу реабилитационных больных, что обусловлено как частотой данной патологии, так и обычно плохим реабилитационным прогнозом, когда реабилитационные мероприятия проводятся не с целью восстановления, а с целью адаптации к имеющемуся дефекту, обучения пользованию относительно сохранными функциями и профилактики осложнений обездвиженности [1–3]. Тем не менее даже в этой сложной группе пациентов на отдаленных этапах реабилитации

возможна положительная динамика в функциональном и даже неврологическом статусе. Выявление больных, у которых такая динамика возможна и которые, следовательно, требуют большего внимания реабилитолога, более частых и более затратных реабилитационных мероприятий, и, наоборот, тех, у кого динамики не ожидается и которые, соответственно, требуют другого реабилитационного подхода, является важной задачей.

Нейрофизиологическое обследование позволяет оценить сохранность сегментарного и супрасегментарного проведения – по периферическим нервам, эфферентным кортикоспинальным и афферентным спинокортикальным путям – а значит, вынести более обоснованное суждение о реабилитационном прогнозе [1–3]. Наиболее часто у этой категории пациентов применяются электронейромиогра-

Таблица 1. Параметры проведения по n. tibialis в сравниваемых группах
Table 1. Carrying out parameters for n. tibialis in the compared groups

Параметр	1-я группа («без динамики»); n=102	2-я группа («динамика»); n=72
Амплитуда М-ответа, мВ	4,03±2,0*	5,38±2,88*
СРВ, м/с	44,81±6,49	44,56±6,43
Дистальная латентность, мс	4,61±1,09	4,39±1,04
Повышение порога М-ответа, абс. /%	63/61,8*	27/37,5*
Полифазия М-ответов, абс. /%	22/21,6	11/15,3

*Здесь и в табл. 2, 3 – статистически значимые межгрупповые различия, $p < 0,05$.

*Here and in table. 2, 3 – statistically significant intergroup differences, $p < 0,05$.

Таблица 2. Параметры F-волны n. tibialis в сравниваемых группах
Table 2. F-wave parameters n. tibialis in the compared groups

Параметр	1-я группа («без динамики»); n=102	2-я группа («динамика»); n=72
Латентность Fmin, мс	50,71±6,10	46,96±6,91
Латентность Fmax, мс	56,70±6,04	57,55±8,10
СРВmax по F-волне, м/с	46,48±7,08*	43,82±7,24*
% реализации F-волн	83,74±33,31	82,28±28,06
Расширение диапазона латентностей F-ответов, абс. /%	23/22,5	16/22,2
Увеличение длительности F-волны, абс. /%	44/41,4*	38/52,8*
Гигантские F-волны, абс. /%	9/8,8	5/6,9
Повторные F-волны, абс. /%	20/19,6*	7/9,7*
A-волны, абс. /%	7/6,9	4/5,6

фия и транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС). Наличие вызванных моторных ответов (ВМО) с мышц ниже области миелопатии, особенно по разрешении стадии диашиза, ассоциировано с более оптимистичным реабилитационным прогнозом [4–6]. Важна также сохранность периферического нервно-мышечного аппарата: наличие моторной аксонопатии ниже области повреждения обычно ассоциировано с худшим восстановлением [7, 8].

Целью данной работы явилось сравнение нейрофизиологических параметров сегментарного и супрасегментарного моторного проведения у пациентов с миелопатиями на отдаленных этапах реабилитации в зависимости от динамики в их состоянии.

Материал и методы

Обследованы 87 пациентов с миелопатиями шейного и грудного уровня на отдаленных этапах реабилитации, давность повреждений составляла от 2 до 26 лет, в среднем $4,5 \pm 3,8$ года. У всех включенных в исследование больных клинически выявлялось поражение проводников спинного мозга в виде нижнего спастического парапареза разной степени выраженности, а также чувствительных расстройств по проводниковому типу и тазовых нарушений. Все пациенты поступили на курс восстановительного лечения в реабилитационный центр. Уровень и тяжесть поражения спинного мозга оценивались по классу ASIA, функциональный дефицит – по шкале функциональной независимости, адаптированной для пациентов со спинальными повреждениями (VFM). Нейрофизиологическое исследо-

вание проводилось при поступлении и после проведенных реабилитационных мероприятий. Методом стимуляционной электронейромиографии оценивались параметры проведения по задним большеберцовым нервам (n. tibialis) – амплитуда и дистальные латентности М-ответов, скорость распространения возбуждения (СРВ) по нерву, минимальная (латентность Fmin) и максимальная (латентность Fmax) латентность F-ответов, СРВ максимальная (СРВmax) по F-волне, форма М- и F-ответов. Методом ТМС оценивалось кортикоспинальное (кортиколюмбальное) проведение: наличие ВМО в m. abductor hallucis, при наличии – латентности и амплитуды кортикальных ВМО, время центрального моторного проведения для указанных мышц.

Через 1 мес проведенного курса реабилитации состояние пациентов вновь оценивалось клинически, по показателю динамики по классу ASIA и шкале VFM ретроспективно формировались 2 группы больных – без динамики (1-я группа) и с улучшением (2-я группа). Нейрофизиологические параметры сравнивались между двумя этими группами.

Первую группу («без динамики») составил 51 пациент, 32 мужчины и 19 женщин, средний возраст $39,8 \pm 13,9$ года, с давностью миелопатии от 2 до 20 лет, в среднем $4,7 \pm 3,6$ года. В этой группе 27 человек были с миелопатией шейного и 24 – грудного уровня; причинами миелопатии были: у 37 – позвоночно-спинномозговая травма, 5 – опухоли позвоночника и спинного мозга оперированные, 3 – дегенеративные заболевания позвоночника, 3 – эпидурит, 2 – спинальный инсульт, 1 – порок развития.

Вторую группу («динамика») составили 36 больных, 20 мужчин и 16 женщин, средний возраст $45,2 \pm 16,7$ года, с давностью миелопатии от 2 до 26 лет, в среднем $4,3 \pm 3,1$ года. В данной группе 17 пациентов были с миелопатией шейного и 19 – грудного уровня; причинами миелопатии были: у 23 – позвоночно-спинномозговая травма, 8 – опухоли позвоночника и спинного мозга оперированные, 2 – спинальный инсульт, 1 – эпидуральный абсцесс, 1 – дегенеративное заболевание позвоночника, 1 – постлучевая миелопатия. Всего в 1-й группе было обследовано 102 нерва и мышцы, во 2-й – 72.

Статистический анализ полученных данных проведен с помощью программ Microsoft Excel и Biostat. Данные в таблицах представлены в виде среднего арифметического и среднего квадратичного отклонения ($M \pm \sigma$). Использовались непараметрические критерии: межгрупповые различия оценивались по критерию Манна–Уитни (для количественных параметров) и χ^2 (для качественных параметров). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

При исследовании проведения по n. tibialis у ряда пациентов выявлены снижение амплитуды М-ответов и незначительное снижение СРВ – вторичная аксонопатия, обусловленная, по-видимому, динамическими нарушениями и обеднением спинального мотонейронного пула на фоне отсутствия/снижения супрасегментарных влияний, нарушенным аксональным транспортом трофических факторов. В 1-й группе пациентов аксонопатия выявлялась статистически значимо чаще ($p < 0,05$) – амплитуда М-ответов оказалась ниже, чаще встречалось повышение порога М-ответов (табл. 1). По прочим оцениваемым параметрам – значения СРВ и дистальной латентности, изменение формы М-ответов – достоверных межгрупповых различий получено не было (см. табл. 1).

При исследовании параметров F-волны n. tibialis у ряда пациентов выявлено выпадение F-ответов, что также можно связать с вторичными динамическими нарушениями и обеднением спинального мотонейронного пула на фоне снижения/отсутствия супрасегментарных влияний. У не-

Таблица 3. Параметры ТМС (ВМО с m. abductor hallucis) в сравниваемых группах
 Table 3. Parameters of transcranial magnetic stimulation (motor evoked potentials with m. abductor hallucis) in the compared groups

Параметр	1-я группа («без динамики»); n=102	2-я группа («динамика»); n=72
Латентность кортикального ВМО, мс	49,64±6,73	47,28±3,30
Амплитуда кортикального ВМО, мВ	0,28±0,19	0,31±0,27
Время центрального моторного проведения, мс	22,68±5,82	21,66±3,49
Отсутствие кортикальных ВМО, абс./%	83/81,4*	26/36,1*
Полифазия кортикальных ВМО, %	84,2*	100*

которых больных выявлялись также признаки спастического пареза – гигантские F-ответы, повторные F-волны, регистрировались А-волны. Повторные F-ответы статистически значимо чаще ($p<0,05$) были зарегистрированы в 1-й группе (табл. 2). Статистически значимые изменения миелопатического типа выявлены во 2-й группе пациентов: снижение СРВтах по F-волне и увеличение длительности F-ответов (см. табл. 2).

По данным ТМС выявлена статистически значимо большая ($p<0,05$) сохранность ВМО с мышц стопы во 2-й группе пациентов с улучшением после курса реабилитации (табл. 3). При наличии ВМО их параметры оказались сопоставимы в обеих группах (см. табл. 3). Во 2-й группе также выявлено изменение формы ВМО по миелопатическому типу (полифазия) – в 100% случаев (см. табл. 3).

Обсуждение

Таким образом, проведенное исследование показало, что на поздних этапах реабилитации большую роль играют сохранность супрасегментарного и сегментарного проведения. Отсутствие кортикальных ВМО с мышц нижних конечностей, вторичная аксонопатия (понижение амплитуды М-ответов и повышение порога их вызывания), нарушение динамики спинального мотонейронного пула (регистрация повторных F-ответов) достоверно чаще выявлялись у пациентов без динамики в состоянии после проведенного курса реабилитации. Этим пациентам на поздних этапах реабилитации оказались отличны от больных с более ранними сроками спинальных повреждений (до 1 года), где аксонопатия играет небольшую роль, а большее значение в плане прогноза имеют временные параметры сегментарного проведения [9]. Однако у пациентов с наличием положительной динамики в состоянии также выявлены миелопатические изменения сегментарного (снижение СРВтах по F-волне, увеличение длительности F-волны) и даже супрасегментарного проведения (полифазия кортикальных ВМО), что, вероятно, отражает резорбцию тормозящих регенерацию аксонов остат-

ков миелина [9, 10], но скорее имеет многофакторный генез с неясными пока причинами.

Подводя итог сказанному, можно заключить, что отсутствие кортикальных ВМО с мышц стоп, наличие моторной аксонопатии (по данным исследования М-ответов) и признаков нарушения динамики спинального мотонейронного пула (по данным исследования F-ответов) на поздних этапах реабилитации оказались ассоциированы с отсутствием положительной динамики. При этом с положительной динамикой оказались ассоциированы не только сохранность супрасегментарного и сегментарного проведения, но и некоторые признаки миелопатии (по данным исследования F-ответов и ТМС).

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Борщенко И.А., Басков А.В., Коршунов А.Г., Сатанова Ф.С. Некоторые аспекты патофизиологии травматического повреждения и регенерации спинного мозга. Вопросы нейрохирургии. 2000; 2: 28–31.
[Borshchenko I.A., Baskov A.V., Korshunov A.G., Satanova F.S. Nekotorye aspekty patofiziologii travmaticheskogo povrezhdeniya i regeneratsii spinного mozga. Voprosy neurokhirurgii. 2000; 2: 28–31 (in Russian).]
2. Иванова Г.Е., Крылов В.В., Цикунов М.Б. и др. Реабилитация больных с травматической болезнью спинного мозга. М., 2010.
[Ivanova G.E., Krylov V.V., Tsikunov M.B. and others. Rehabilitation of patients with traumatic disease of the spinal cord. Moscow, 2010 (in Russian).]
3. Крылов В.В., Гринь А.А. Травма позвоночника и спинного мозга. М., 2014.
[Krylov V.V., Grin A.A. Spinal injury and spinal cord injury. Moscow, 2014 (in Russian).]
4. Никитин С.С., Куренков А.Л. Магнитная стимуляция в диагностике и лечении болезней нервной системы. М., 2003.
[Nikitin S.S., Kurenkov A.L. Magnetic stimulation in the diagnosis and treatment of diseases of the nervous system. Moscow, 2003 (in Russian).]
5. Cheliot-Heraut F, Loubert G, Masri-Zada T et al. Evaluation of early motor and sensory evoked potentials in cervical spinal cord injury. Neurophysiol Clin 1998; 28 (1): 39–55.
6. Каньшина Д.С., Кузнецов А.Н., Николаев С.Г. и др. Вариативность представленности и латентности F-волны у пациентов в разные периоды позвоночно-спинномозговой травмы. Нервно-мышечные болезни. 2019; 9 (1): 61–66.
[Kan'shina D.S., Kuznetsov A.N., Nikolaev S.G. et al. Variabel'nost' predstavlenosti i latentnosti F-volny u patsientov v raznye periody pozvonочно-spinnomozgovoi travmy. Nervno-myshechnye bolezni. 2019; 9 (1): 61–66 (in Russian).]
7. Kirshblum S, Lim S, Garstang S, Millis S. Electrodiagnostic changes of the lower limbs in subjects with chronic complete cervical spinal cord injury. Arch Phys Med Rehabil 2001; 82 (5): 604–7.
8. Nogajski JH, Enqel S, Kiernan MC. Focal and generalized peripheral nerve dysfunction in spinal cord-injured patients. J Clin Neurophysiol 2006; 23 (3): 273–9.
9. Ковражкина Е.А. Нейрофизиологические параметры сегментарного и надсегментарного проведения у пациентов с различной давностью повреждений спинного мозга. Фарматека. 2017; 19 (352): 62–5.
[Kovrazhkina E.A. Neirofiziologicheskie parametry segmentarnogo i nadsegmentarnogo provedeniia u patsientov s razlichnoi davnost'iu povrezhdenii spinного mozga. Farmateka. 2017; 19 (352): 62–5 (in Russian).]
10. McKerracher L, Rosen KM. MAG, myelin and overcoming growth inhibition in the CNS. Front Mol Neurosci 2015; 8: 51.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Ковражкина Елена Анатольевна – ст. науч. сотр. ФГБУ ФЦППИ. E-mail: elekov2@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2898-8968>

Elena A. Kovrazhkina – Senior Res. Officer, Federal Center for Cerebrovascular Pathology and Stroke. E-mail: elekov2@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2898-8968>

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.08.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 31.10.2019

Психоневрологические аспекты синдрома обструктивного апноэ сна

К.И. Лавреникова^{✉1}, Е.М. Елфимова², О.О. Михайлова², Н.Т. Хачатрян², В.И. Федорова², А.Ю. Литвин^{2,3}, И.Е. Чазова²

¹ГБУЗ КО «Городская клиническая больница №2 «Сосновая роща», Калуга, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

✉karina1606@rambler.ru

Аннотация

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) – одна из самых распространенных форм нарушения дыхания во сне. Для него характерно увеличение риска развития и прогрессирования большинства сердечно-сосудистых заболеваний, а в клинической картине нередко преобладают проявления со стороны нервной системы: выраженная дневная сонливость, когнитивные, тревожные и депрессивные расстройства. СОАС встречается при самых распространенных неврологических заболеваниях, и за последнее время появилось множество исследований, описывающих их взаимосвязь. С одной стороны, нарушения дыхания во сне часто являются фактором риска возникновения неврологической патологии и способны осложнять ее течение, с другой – они часто являются следствием нервных болезней. Интермиттирующая гипоксия, развивающаяся на фоне нарушений дыхания, является ключевым звеном патогенеза формирования сердечно-сосудистых и неврологических осложнений. В представленном обзоре приведены исследования, описывающие взаимосвязь СОАС с такими неврологическими заболеваниями, как церебральный инсульт, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, эпилепсия, нейродегенеративные и нейромышечные заболевания. На сегодняшний день «золотым стандартом» лечения СОАС во всем мире остается СИПАП-терапия (транслитерация с англ. – CPAP: Continuous Positive Airway Pressure) – лечение путем создания постоянного положительного давления в верхних дыхательных путях. При сочетании неврологической патологии с СОАС добавление СИПАП-терапии к основному медикаментозному лечению часто оказывает статистически значимый положительный эффект на течение и прогноз неврологического заболевания.

Ключевые слова: обзор литературы, синдром обструктивного апноэ сна, патогенез синдрома обструктивного апноэ сна, нейромышечные заболевания, нейродегенеративные заболевания, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, эпилепсия, СИПАП-терапия.

Для цитирования: Лавреникова К.И., Елфимова Е.М., Михайлова О.О. и др. Психоневрологические аспекты синдрома обструктивного апноэ сна. Consilium Medicum. 2019; 21 (9): 69–73. DOI: 10.26442/20751753.2019.9.190508

Review

Psycho-neurological aspects of obstructive sleep apnea syndrome

Karina I. Lavrenikova^{✉1}, Evgeniia M. Elfimova², Oksana O. Mikhailova², Narine T. Khachatryan², Vera I. Fedorova², Aleksandr Yu. Litvin^{2,3}, Irina E. Chazova²

¹City Clinical Hospital №2 "Sosnovaia roshcha", Kaluga, Russia;

²National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia;

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

✉karina1606@rambler.ru

Abstract

Obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS) is one of the most frequent forms of sleep-disordered breathing. Increase of risk of development and progressing of most cardiovascular disorders is typical for this condition. In clinical presentation manifestations from nervous system such as severe daytime sleepiness, cognitive decline, anxiety and depressive disorders often predominate. OSAS occurs in most widespread neurologic disorders, at present a lot of studies emerge describing its interconnections. On the one hand, sleep-related breathing disorders are often a risk factor for neurological disorders and may complicate their flow; on the other hand, they are often the result of nerve diseases. Intermittent hypoxia that develops against the background of breathing disorders plays a key role in the pathophysiology of cardiovascular and neurological complications. Article presents existing studies that describe the relationship between obstructive sleep apnea syndrome and neurological diseases such as cerebral apoplexy, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, epilepsy, neurodegenerative and neuromuscular diseases. At the present time, CPAP therapy remains the gold standard for the treatment of obstructive sleep apnea syndrome throughout the world. When neurological pathology is combined with the syndrome of obstructive sleep apnea, the addition of CPAP therapy to the main drug treatment often has a statistically significant positive effect on the course and prognosis of neurological diseases.

Key words: overview, obstructive sleep apnea syndrome, pathogenesis of obstructive sleep apnea, neuromuscular diseases, neurodegenerative diseases, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, epilepsy, CPAP-therapy.

For citation: Lavrenikova K.I., Elfimova E.M., Mikhailova O.O. et al. Psycho-neurological aspects of obstructive sleep apnea syndrome. Consilium Medicum. 2019; 21 (9): 69–73. DOI: 10.26442/20751753.2019.9.190508

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) – наиболее распространенная в популяции форма нарушений дыхания во сне, часто остающаяся недиагностированной. Это состояние характеризуется наличием храпа, периодически повторяющимся частичным или полным прекращением дыхания во время сна, достаточно продолжительным, чтобы привести к снижению уровня кислорода в крови, грубой фрагментации сна и избыточной дневной сонливости [1]. Диагноз СОАС ставят в случае, если эпизоды апноэ длятся более 10 с, а число эпизодов нарушения дыхания за 1 ч сна (индекс апноэ/гипопноэ – ИАГ) больше либо равен 5. Легкую степень тяжести СОАС определяет ИАГ от 5 до 14, среднюю степень – от 15 до 29 и тяжелую – от 30 и выше эпизодов апноэ/гипопноэ в час.

Распространенность СОАС составляет 5–7% от всего населения старше 30 лет. Тяжелыми формами заболевания страдают около 1–2% [2].

В последние годы в клинической практике большую актуальность эта проблема приобрела в связи с тем, что накапливаются многочисленные данные о роли СОАС в развитии сердечно-сосудистой патологии и об увеличении риска развития фатальных осложнений. В настоящее время СОАС рассматривается как независимый фактор риска для большого количества сердечно-сосудистых заболеваний. Давно доказана связь между наличием СОАС и артериальной гипертензией [3]. В некоторых исследованиях отмечена большая частота встречаемости ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, инсульта [4] и сахарного диабета 2-го типа [5] у больных с нарушениями дыхания во время сна, а адекватное лечение СОАС сопровождается снижением заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и оказывает положительное влияние на их течение [6].

СОАС является мультифакторным заболеванием: анатомические особенности, которые ведут к сужению верхних

дыхательных путей, ожирение, возраст и генетические факторы влияют на развитие СОАС.

В нормальном дыхательном цикле вдох начинается после того, как диафрагма и вспомогательная дыхательная мускулатура увеличивают отрицательное внутригрудное давление, впуская воздух в грудную клетку. Отрицательное внутригрудное давление вызывает спадение верхних дыхательных путей. Чтобы противостоять коллапсу дыхательных путей, через центральный дыхательный центр активируются мышцы-дилататоры глотки. Время после выдоха и до начала вдоха, еще до того, как дилататоры глотки откроют просвет верхних дыхательных путей, является самым уязвимым для коллапса [7].

Механорецепторы, расположенные в носоглотке, ротоглотке, гортаноглотке, грудной стенке, передают в головной мозг информацию о давлении, потоке воздуха, температуре и мышечном тоне. Во время эпизодов апноэ и гипопноэ дистальные рецепторы в верхних дыхательных путях реагируют на обструкцию и получают информацию об изменении давления. Рецепторные нарушения могут носить первичный и вторичный характер. Первичный сенсорный дефицит проявляется тем, что у некоторых людей чувствительность механорецепторов изначально снижена. Считается, что вторичный рецепторный дефицит развивается в результате храпа и повреждения периферических рецепторов.

Являются ли расстройства чувствительности причиной или следствием СОАС, пока до конца не ясно. Но роль сенсорных нарушений при этом заболевании остается очевидной [8].

Поражение двигательных нейронов верхних дыхательных путей также может играть роль в возникновении СОАС [9]. Во время бодрствования у больных с СОАС мышцы-дилататоры глотки держат мягкие ткани верхних дыхательных путей в тоне, предотвращая их спадение. Во время сна напряжение этих мышц заметно снижается, и дыхательные пути не всегда могут противостоять отрицательному внутригрудному давлению, развивается коллапс. Существует две основные группы мышц, поддерживающие глотку в открытом состоянии: подбородочно-язычная мышца и мышцы мягкого неба. Они же способствуют коллапсу верхних дыхательных путей при сниженном мышечном тоне или дискоординации мышц глотки во время сна [10]. Больные могут иметь и сопутствующие патологические состояния, влияющие на функциональное состояние мышц, например, нейромышечные заболевания. На фоне СОАС под действием вибрации и травматизации в мышцах развиваются отек и воспаление, результатом которого становится избыточное образование соединительной ткани [11].

R. Fogel и соавт. сравнили активацию подбородочно-язычной мышцы во время бодрствования у больных с СОАС и у здоровых лиц и обнаружили, что у первых она более реактивна [12]. Предположительно, это является проявлением компенсаторного механизма у больных с СОАС, поддерживающего открытым просвет верхних дыхательных путей во время бодрствования. Более узкие и склонные к спадению дыхательные пути больных с СОАС требуют большей активности дилататоров глотки для поддержания просвета дыхательных путей во время бодрствования [13].

Возникновение эпизода апноэ или гипопноэ ведет к снижению уровня сатурации крови, что вызывает ЭЭГ-активации и увеличивает тонус мышц верхних дыхательных путей. Эти события проявляются возникновением α -ритма, характерного для бодрствования. Эти активации часто провоцируют переход из глубоких фаз сна в более поверхностные, что особенно актуально для фазы сна с быстрым движением глаз (БДГ), когда мышечный тонус максимально ослаблен, а нарушения дыхания наиболее выражены. При длительно существующем СОАС наблюдается редук-

ция подобных активаций мозга, что увеличивает продолжительность и количество эпизодов апноэ/гипопноэ [14].

Существует ряд исследований, посвященных изучению возбудимости головного мозга при СОАС. В одной из методик для ее измерения используют вызванные потенциалы (ВП), связанные с дыханием, т.е. ответы коры головного мозга на возрастающую нагрузку, вызванную усиленной дыхательной экскурсией. Такие ВП применялись для описания и сравнения активации головного мозга в различных фазах сна и во время бодрствования. Изучая ВП, ученые пришли к выводу, что у больных с СОАС во время эпизодов апноэ и гипопноэ требуется более сильная дыхательная экскурсия для возникновения активации головного мозга. Также данная категория больных демонстрирует более слабый ответ головного мозга на окклюзию дыхательных путей, по сравнению со здоровыми людьми [15]. L. Afifi и соавт. в своем исследовании также отметили снижение амплитуды ответных сигналов коры головного мозга при окклюзии верхних дыхательных путей у больных с СОАС [16]. Таким образом, СОАС ослабляет защитные механизмы организма, направленные на поддержание нормального дыхания во время сна.

Другим механизмом, тормозящим своевременное открытие верхних дыхательных путей в ответ на эпизод нарушения дыхания, является интермиттирующая гипоксия, развивающаяся на фоне эпизода апноэ/гипопноэ во сне. Высокие концентрации углекислого газа в крови увеличивают чувствительность хеморецепторов, что ведет к последующему торможению сигнала, передаваемого в дыхательный центр, в результате чего просвет дыхательных путей своевременно не открывается [17].

Различные неврологические заболевания могут сопровождаться или осложняться наличием СОАС в результате поражения как центральных, так и периферических нервных структур.

Доказано, что СОАС является независимым фактором риска для развития инсульта, так как вызывает гипоксемию, гиперкапнию, фрагментацию сна, колебания внутригрудного давления и симпатическую активацию, изменяющую тонус артерий и мозговой кровотока [18]. Также СОАС вызывает эндотелиальную дисфункцию, артериальную гипертензию, влияет на метаболизм липидов, увеличивая уровень лептина [19] и снижая толерантность к глюкозе [20]. Подобные изменения в обмене веществ способствуют ожирению, которое само по себе является фактором риска для сердечно-сосудистых заболеваний. В исследовании The Wisconsin Sleep Cohort Study обнаружено, что у больных с ИАГ >15 событий в час риск впервые возникшей гипертонии в течение 4 лет увеличивался в 3 раза [21]. По данным ультразвукового исследования, у больных с СОАС толщина комплекса интима-медия общих сонных артерий была на 50% выше, чем в контрольной группе [22].

По данным одного из метаанализов, распространенность СОАС при ишемических, геморрагических инсультах и транзиторных ишемических атаках составляет от 30 до 80% [23]. По результатам отечественного исследования в госпитальной популяции 36% больных с инсультом имеют диагноз СОАС по сравнению с 18% лиц группы сравнения без сосудистой мозговой патологии [24].

Развитие апноэ при церебральном инсульте связывают как с непосредственным повреждением мотонейронов, участвующих в поддержании просвета верхних дыхательных путей (при поражении ствола мозга), так и с нарушением их координированной деятельности при полушарных поражениях. В одном из исследований на фоне СИПАП-терапии снижение среднесуточных цифр систолического артериального давления на 2,5 мм рт. ст. коррелировало со снижением риска развития инсульта на 20% [25]. Лечение СОАС также улучшает качество жизни у больных с инсультом [26].

F. Valham и соавт. провели 10-летнее наблюдение за группой больных с ишемической болезнью сердца с СОАС (ИАГ $\geq$ 5) из 392 человек. Было показано, что инсульт развился у 47 (12%) больных, а СОАС являлся независимым фактором риска у данной группы больных. Таким образом, больные с СОАС (ИАГ $\geq$ 5) и ишемической болезнью сердца имели более высокий риск инсульта по сравнению с контрольной группой (ИАГ $<$ 5); $p < 0,001$ [27].

Нельзя не упомянуть и о связи СОАС с таким распространенным на сегодняшний день заболеванием, как эпилепсия. Распространенность СОАС среди больных эпилепсией по данным литературы составляет 10% [28]. Нередко у больных эпилепсией припадки возникают в ночное время. У некоторых больных эпилепсией СОАС может не только провоцировать приступы, но и являться причиной рефрактерности эпилепсии [29]. Примерно 1/3 больных рефрактерной эпилепсией имеют ИАГ $>$ 5 [30]. Эффективное же лечение СОАС у больных эпилепсией позволяет уменьшить частоту приступов [31]. В одном из исследований среди больных с СОАС и эпилепсией на фоне СИПАП-терапии приступы ушли полностью у 40% больных [32]. Ночные приступы лучше всего отвечают на лечение, так как наиболее часто возникают во время перехода из одной фазы сна в другую, в связи с чем уменьшение фрагментации сна снижает риск их возникновения [33].

Большинство препаратов, используемых при лечении эпилепсии, могут усугублять тяжесть СОАС. Вальпроаты, вигабатрин и габапентин способствуют увеличению массы тела, а ожирение – хорошо известный фактор риска для СОАС [34]. С одной стороны, бензодиазепины и барбитураты подавляют чувствительность организма к развивающейся гипоксии за счет уменьшения продукции свободных радикалов, снижения внутричерепного давления, стабилизации липосомальных мембран и увеличения центрального перфузионного давления, с другой – эти лекарственные средства снижают тонус мускулатуры верхних дыхательных путей [35].

Нередко нарушения дыхания во сне диагностируются при нейромышечных заболеваниях, так как большинство из них поражает дыхательную мускулатуру. Вся скелетная мускулатура в БДГ-фазе сна имеет минимальный тонус. Диафрагма же играет ведущую роль в дыхании в этой фазе, поэтому поражение ствола головного мозга, диафрагмального нерва или самой мышцы может приводить к нарушениям дыхания. БДГ-фаза сна может часто прерываться или практически отсутствовать, чтобы не допустить тяжелой дыхательной недостаточности. Но роль СОАС при нейромышечных заболеваниях невелика, так как намного чаще при этих заболеваниях встречаются центральные апноэ [36].

На сегодняшний день существует большое количество исследований, указывающих на связь СОАС и ряда психических расстройств. Такие симптомы, как сонливость, раздражительность, тревога и депрессия, возникающие на фоне СОАС, способны маскировать или утяжелять проявления различных психических заболеваний [37].

В исследовании, проведенном с участием 8704 больных с СОАС, панические атаки встречались достоверно чаще, чем в контрольной группе [38]. С. Reynolds и соавт. установили, что 20% больных с СОАС имеют или имели в прошлом эпизоды депрессивных состояний [39].

Расстройства дыхания во сне могут сопутствовать шизофрении. В нескольких небольших исследованиях оценивалась распространенность СОАС среди больных шизофренией, которая составила от 15 до 48% [40]. Беря во внимание тот факт, что ожирение является фактором риска СОАС, нужно отметить, что при шизофрении оно встречается в два раза чаще, чем в популяции, следовательно, риск развития СОАС гораздо выше, чем в общей популяции [41, 42].

С возрастом увеличивается частота нейродегенеративных заболеваний. Нейродегенеративный процесс затраги-

вает чувствительные и моторные составляющие рефлекса верхних дыхательных путей, создавая условия для развития СОАС [9]. Так, недавние исследования показали связь между СОАС и когнитивными нарушениями [43]. У пациентов с болезнью Альцгеймера была выявлена связь между беспокойством и нарушением дыхания во сне [44]. При этом заболевании показана роль интермиттирующей гипоксии в увеличении экспрессии генов, ответственных за воспаление и клеточный апоптоз [45]. Также гипоксия активирует β -секретазу (англ. – β -site APP-cleaving enzyme 1, BACE-1), ответственную за расщепление амилоидного белка-предшественника с образованием β -фрагмента и ускорение его накопления в центральной нервной системе. В серии экспериментов на животных создание интермиттирующей гипоксии приводило к апоптозу нервных клеток в области СА1 гиппокампа, ответственной за память, страдали фронтотемпоральная область коры, мозжечок, ствол и лимбическая система [46]. D. Gottlieb и соавт. обнаружили, что наличие аллеля APOE ϵ 4 увеличивает риск развития СОАС у больных в возрасте до 65 лет [47]. Существуют данные о связи данного аллеля с развитием болезни Альцгеймера [48]. Кроме того, наличие APOE ϵ 4 определяет более тяжелые нарушения памяти при СОАС [49]. Гипоксия способна увеличивать фосфорилирование тау-белка [50], влияющего на проницаемость гематоэнцефалического барьера, активацию провоспалительных факторов и образование свободных радикалов, что способствует процессам дегенерации нервных волокон [51].

Эффект СИПАП-терапии может быть малозаметным у пациентов с выраженной деменцией. Однако у больных с легкими и умеренными когнитивными нарушениями СИПАП-терапия способна улучшить клиническую картину.

К нейродегенеративным заболеваниям относится также мультисистемная атрофия, которая проявляется паркинсоническими, мозжечковыми и пирамидными расстройствами. При мультисистемной атрофии СОАС встречается чаще, чем центральное апноэ, его распространенность варьирует от 15 до 37% [52]. Визуализация верхних дыхательных путей у данной категории больных при помощи фиброоптоволоконна в условиях медикаментозного сна показывает сужение дыхательных путей на уровне голосовых связок, корня языка и мягкого неба у 11 (55%) из 20 больных и наличие флотирующего надгортанника (состояние, в котором надгортанник засасывается в голосовые щели во время вдоха) [53]. Все это связано с наличием дисфункции мышц и похоже на изменение, развивающиеся при болезни Паркинсона (БП).

Достаточно хорошо изучен СОАС при БП. Нарушения сна при БП начинают возникать на ранних стадиях заболевания и наблюдаются примерно у 74–98% больных [54, 55]. На сегодняшний день нет однозначных исследований, утверждающих, что СОАС более распространен среди больных с БП, чем в общей популяции (при условии, что группы сопоставимы по полу, возрасту и расе). Именно для установления связи СОАС с БП был проведен метаанализ [56]. Результаты метаанализа показали, что существует связь между БП и снижением распространенности СОАС. Поскольку ожирение является сильнейшим фактором риска для СОАС [57], то наиболее вероятно, что полученные в метаанализе данные связаны с более низким индексом массы тела у больных с БП в сравнении с контрольной группой [54]. Учитывая малочисленность исследований, включенных в метаанализ, требуется проведение дополнительных крупномасштабных работ, направленных на оценку связи БП и СОАС. В качестве особенности больных с СОАС и БП следует отметить более низкий индекс десатурации и более высокие значения минимальной сатурации [54] по сравнению с больными только с СОАС. Интересен факт, что при СОАС и БП установлено отсутствие корреляции между выраженностью дневной сонливости и величиной ИАГ [58].

Ряд исследований демонстрируют уменьшение обструкции верхних дыхательных путей у больных с БП на фоне приема леводопы [59], однако требуются и другие исследования для подтверждения этого факта.

Другие заболевания нервной системы, сопровождающиеся поражением мотонейронов, участвующих в процессах поддержания просвета верхних дыхательных путей во время сна, также могут сопровождаться эпизодами обструкции. Часто выявляется СОАС у больных бульбоспинальной амиотрофией Кеннеди, дистрофической миотонией. При этих формах патологии важная роль отводится нарушению координированной сократительной активности мышц-дилататоров верхних дыхательных путей в цикле вдоха-выдоха. Описаны случаи обструктивных апноэ во сне при таких заболеваниях, как рассеянный склероз, сирингомиелия, опухолевые и паранеопластические поражения центральной нервной системы, при некоторых формах миопатий и миастении [60].

Для лечения СОАС используют как этиотропный, так и патогенетические подходы. Рекомендуется по возможности устранять причину СОАС, если ее удается выявить или заподозрить. Получены превосходные результаты в отношении уменьшения числа обструктивных апноэ во сне на фоне снижения избыточной массы тела с помощью диеты или иных методов [61]. По данным одного из мета-анализов [62], при снижении массы тела на 9–18% удавалось добиться уменьшения ИАГ на 30–75%. Главным недостатком различных диет, используемых для снижения массы тела, является ее восстановление после окончания курса лечения и, соответственно, возврат к тому же уровню дыхательных нарушений. Этиотропная терапия неврологической патологии (насколько это возможно) нередко сопровождается улучшением показателей дыхания во сне при восстановлении после инсульта [63], назначении препаратов для лечения миастении.

«Золотым стандартом» лечения СОАС является СИПАП-терапия, которая устраняет нарушения дыхания обструктивного характера во время сна и улучшает насыщение крови кислородом, восстанавливает архитектуру сна. Все это способствует уменьшению дневной сонливости, улучшению нейрокогнитивных функций и качества жизни, снижает сердечно-сосудистый риск [64, 65]. В контролируемых рандомизированных исследованиях было показано снижение дневной сонливости и улучшение когнитивных функций [66]. В особенности СИПАП-терапия улучшает общие нейрокогнитивные функции: внимание, конструктивные способности, функцию лобной доли [67], долговременную память, зрительную память и скорость обработки информации [68].

При правильном подборе давления воздуха эффективность этого метода крайне высока – пациент практически сразу же ощущает исчезновение симптомов сонливости, утренней головной боли, перестает задыхаться, исчезает никтурия. С течением времени отмечаются положительные сдвиги лабораторных (уровень соматотропного гормона, инсулина, катехоламинов и глюкокортикоидов) и инструментальных (уровень артериального давления) показателей [69]. Недостатком такой терапии является ее «поддерживающий», а не излечивающий характер – через несколько дней после прекращения использования прибора все симптомы и проявления СОАС возобновляются. Поэтому пациенты должны использовать прибор в течение всей жизни, 5–7 раз в неделю, не менее 4 ч за ночь [70]. Соблюдение подобного режима говорит о приверженности, что сказывается на результатах лечения.

Неврологические аспекты патофизиологии СОАС до сих пор до конца не изучены, однако уже проведено достаточно большое количество исследований, чтобы судить о влиянии нарушений дыхания во сне на центральную и периферическую нервную систему. Также установ-

лен и ряд механизмов, приводящих к развитию или утяжелению симптомов СОАС на фоне поражения нервных волокон. Существующие на сегодняшний день исследования о взаимосвязи СОАС и различных неврологических заболеваний, несомненно, требуют продолжения и тщательного анализа в будущем, что ставит новые задачи перед учеными.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Guilleminaut C, Eldridge F, Dement WC. Insomnia with sleep apnea: a new syndrome. *Science* 1973; 181: 856–8.
- Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of Obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1217–39.
- Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM et al. Association of hypertension and sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2289–95.
- Sert Kuniyoshi FH, Pusalavidyasagar S, Singh P, Somers VK. Cardiovascular consequences of obstructive sleep apnoea. *Indian J Med Res* 2010; 131: 196–205.
- Meslier N, Gagnadoux F, Giraud P et al. Impaired glucose-insulin metabolism in males with obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Respir J* 2003; 22 (1): 156–60.
- Jean-Louis G, Brown CD, Zizi F et al. Cardiovascular disease risk reduction with sleep apnea treatment. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2014; PMID: PMC4234108.
- Horner RL et al. Evidence for reflex upper airway dilator muscle activation by sudden negative airway pressure in man. *J Physiol* 1991; 436: 15–29.
- Kimoff RJ et al. Upper airway sensation in snoring and obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 250–5.
- Broderick M, Guilleminaut C. Neurological Aspects of Obstructive Sleep Apnea. *Stanford University Sleep Medicine Program. Ann NY Acad Sci* 2008; 1142: 44–57. DOI: 10.1196/annals.1444.003
- Fogel RB et al. The effect of sleep onset on upper airway muscle activity in patients with sleep apnoea versus controls. *J Physiol* 2005; 564 (Part. 2): 549–62.
- Svanborg E. Impact of obstructive apnea syndrome on upper airway respiratory muscles. *Respir Physiol Neurobiol* 2005; 147: 263–72.
- Fogel RB et al. Genioglossal activation in patients with obstructive sleep apnea versus control subjects. Mechanisms of muscle control. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 2025–30.
- Mezzanotte WS, Tangel DJ, White DP. Influence of sleep onset on upper-airway muscle activity in apnea patients versus normal controls. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153 (6 Part. 1): 1880–7.
- Berry RB et al. Sleep apnea impairs the arousal response to airway occlusion. *Chest* 1996; 109: 1490–6.
- Webster KE, Colrain IM. Multichannel EEG analysis of respiratory evoked-potential components during wakefulness and NREM sleep. *J Appl Physiol* 1998; 85: 1727–35.
- Affifi L, Guilleminaut C, Colrain IM. Sleep and respiratory stimulus specific dampening of cortical responsiveness in OSAS. *Respir Physiol Neurobiol* 2003; 136: 221–34.
- Deacon NL, Catcheside PG. The role of high loop gain induced by intermittent hypoxia in the pathophysiology of obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev* 2015; 22: 3–14.
- Yaggi HK et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005; 353: 2034–41.
- Taheri S, Lin L, Austin D et al. Short Sleep Duration Is Associated with Reduced Leptin, Elevated Ghrelin, and Increased Body Mass Index. *PLoS Med* 2004; 1 (3): e62.
- Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* 1999; 354: 1435–9.
- Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342: 1378–84.
- Drager LF et al. Effects of continuous positive airway pressure on early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 706–12.
- Johnson KG, Johnson DC. Frequency of Sleep Apnea in Stroke and TIA Patients: A Meta-analysis. *J Clin Sleep Med* 2010; 6 (2): 131–7.
- Полуэктов М.Г., Бахревский И.Е., Кошелев И.Ю. и др. Расстройства дыхания во сне при мозговом инсульте. *Инсульт*. 2002; 5: 22–6. [Poluektov M.G., Bakhrevskii I.E., Koshelev I.Yu. et al. Rasstroistva dykhaniia vo sne pri mozgovom insult'e. *Insult*. 2002; 5: 22–6 (in Russian).]
- Pepperell JC, Davies RJ, Stradling JR. Systemic hypertension and obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev* 2002; 6: 157–73.
- Sandberg O et al. Nasal continuous positive airway pressure in stroke patients with sleep apnoea: a randomized treatment study. *Eur Respir J* 2001; 18: 630–4.
- Valham F, Moore T, Rabben et al. Increased Risk of Stroke in Patients With Coronary Artery Disease and Sleep Apnea. *Circulation* 2008; 118: 955–60.

28. Manni R, Terzaghi M, Arbasino C et al. Obstructive sleep apnea in a clinical series of adult epilepsy patients: Frequency and features of the comorbidity. *Epilepsia* 2003; 44: 836–40.
29. Malow BA, Levy K, Maturen K, Bowes R. Obstructive sleep apnea is common in medically refractory epilepsy patients. *Neurology* 2000; 55: 1002–7.
30. Malow BA, Fromes GA, Aldrich MS. Usefulness of polysomnography in epilepsy patients. *Neurology* 1997; 48: 1389–94.
31. Vendrame M, Auerbach S, Loddenkemper T et al. Effect of continuous positive airway pressure treatment on seizure control in patients with obstructive sleep apnea and epilepsy. *Epilepsia* 2011; 52 (11): e168–e171.
32. Vaughn BV et al. Improvement of epileptic seizure control with treatment of obstructive sleep apnoea. *Seizure* 1996; 5: 73–8.
33. Lugaresi E et al. Staging of heavy snorers' disease. A proposal. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1983; 19: 590–4.
34. Kanemura H, Sano F, Maeda Y et al. Valproate sodium enhances body weight gain in patients with childhood epilepsy: A pathogenic mechanisms and open-label clinical trial of behavior therapy. *Seizure* 2012; 21 (7): 496–500.
35. Pagel JF, Parnes BL. Medications for the Treatment of Sleep Disorders: An Overview. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2001; 3 (3): 118–25.
36. Culebras A. Sleep and neuromuscular disorders. *Neurol Clin* 2005; 23: 1209–23.
37. Krahn LE. Psychiatric disorders associated with disturbed sleep. *Semin Neurol* 2005; 25: 90–6.
38. Su VY-F, Chen Y-T, Lin W-Ch et al. Sleep Apnea and Risk of Panic Disorder. *Ann Fam Med* 2015; 13 (4): 325–30.
39. Reynolds CF, Kupfer DJ, Mceachran AB et al. Depressive psychopathology in male sleep apnoeics. *J Clin Psychiatry* 1984; 45: 287–90.
40. Kalucy MJ, Grunstein R, Lambert T, Glozier N. Obstructive sleep apnoea and schizophrenia – a research agenda. *Sleep Med Rev* 2013; 17: 357–65.
41. Winkelman JW. Schizophrenia, obesity, and obstructive sleep apnea. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 8–11.
42. Boufidis S, Kosmidis MH, Bozikas VP et al. Treatment outcome of obstructive sleep apnea syndrome in a patient with schizophrenia: case report. *Int J Psychiatry Med* 2003; 33: 305–10.
43. Spira AP et al. Sleep-disordered breathing and cognition in older women. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 45–50.
44. Gehrman PR et al. Sleep-disordered breathing and agitation in institutionalized adults with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003; 11: 426–33.
45. Liu Q, Li J, Jubair Sh et al. Sparstolonin B Attenuates Hypoxia-Induced Apoptosis, Necrosis and Inflammation in Cultured Rat Left Ventricular Tissue Slices. *Cardiovasc Drugs Ther* 2014; 28 (5): 433–9.
46. Fung SJ, Xi MC, Zhang JH et al. Apnea promotes glutamate-induced excitotoxicity in hippocampal neurons. *Brain Res* 2007; 1179: 42–50.
47. Gottlieb DJ, De Stefano AL, Foley MS et al. APOE ε4 is associated with obstructive sleep apnea/hypopnea. The Sleep Heart Health Study. *Neurology* 2004; 63 (4): 664–8.
48. Liu Ch-Ch, Kanekiyo T, Xu H et al. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms, and therapy. *Nat Rev Neurol* 2013; 9 (2): 106–18.
49. Nikodemova M, Finn L, Mignot E et al. Association of sleep disordered breathing and cognitive deficit in APOE ε4 carriers. *Sleep* 2013; 36 (6): 873–80.
50. Daulazati MA. Death by a Thousand Cuts in Alzheimer's Disease: Hypoxia – The Prodrome. *Neurotoxic Res* 2013; 24: 216–43.
51. Zhang X, Weidong L. Pathological role of hypoxia in Alzheimer's disease. *Exp Neurol* 2010; 223: 299–303.
52. Ferini-Strambi L, Marelli S. Sleep dysfunction in multiple system atrophy. *Curr Treat Options Neurol* 2012; 14 (5): 464–73.
53. Shimohata T, Shinoda H, Nakayama H et al. Daytime hypoxemia, sleep-disorder breathing, and laryngopharyngeal findings in multiple system atrophy. *Arch Neurol* 2007; 64: 856–61.
54. Diederich NJ, Vaillant M, Leischen M et al. Sleep apnea syndrome in Parkinson's disease. A case-control study in 49 patients. *Mov Disord* 2005; 20: 1413–8.
55. Нодель М.Р. Нарушения сна при болезни Паркинсона: расширение возможностей терапии. *Consilium Medicum. Неврология и ревматология. (Прил.)* 2013; 1: 33–8. [Nodel M.R. Narusheniia sna pri bolezni Parkinsona: rasshirenie vozmozhnostei terapii. *Consilium Medicum. Neurology and Rheumatology (Suppl.)* 2013; 1: 33–8 (in Russian).]
56. Zeng J, Wei M, Li T et al. Risk of Obstructive Sleep Apnea in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2013; 8 (12): e82091.
57. Young T, Peppard PE, Taheri S. Excess weight and sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol* 2005; 99: 1592–9. DOI: 10.1152/jappphysiol.00587.2005
58. Yong MH, Fook-Chong S, Pavanni R et al. Case Control polysomnographic studies of sleep disorders in Parkinson's disease. *PLoS One* 2011; 6: 22511.
59. Vincken WG, Darauay CM, Cosio MG. Reversibility of upper airway obstruction after levodopa therapy in Parkinson's disease. *Chest* 1989; 96: 210–2.
60. Вейн А.М., Елигулашвили Т.С., Полуэктов М.Г. Синдром апноэ во сне и другие расстройства дыхания, связанные со сном: клиника, диагностика, лечение. М.: Эйдос Медиа, 2002. [Vein A.M., Eligulashvili T.S., Poluektov M.G. The syndrome of sleep apnea and other breathing disorders associated with sleep: clinic, diagnostics, treatment. Moscow: Eidos Media, 2002 (in Russian).]
61. Schwartz A, Gold A, Schubert N et al. Effect of weight loss on upper airway collapsibility in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 494–8.
62. Strobel RJ, Rosen RC. Obesity and weight loss in obstructive sleep apnea: a critical review. *Sleep* 1996; 19 (2): 104–15.
63. Parra O, Arboix A, Bechich S et al. Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack. *Am J Crit Care Med* 2000; 161: 375–80.
64. Engleman HM et al. Effect of continuous positive airway pressure treatment on daytime function in sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Lancet* 1994; 343: 572–5.
65. Siccoli MM, Pepperell JC, Kohler M et al. Effects of Continuous Positive Airway Pressure on Quality of Life in Patients With Moderate to Severe Obstructive Sleep Apnea: Data From a Randomized Controlled Trial. *Sleep* 2008; 31 (11): 1551–8.
66. Bedard MA et al. Persistent neuropsychological deficits and vigilance impairment in sleep apnea syndrome after treatment with continuous positive airways pressure (CPAP). *J Clin Exp Neuropsychol* 1993; 15: 330–41.
67. Naegele B et al. Cognitive executive dysfunction in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) after CPAP treatment. *Sleep* 1998; 21: 392–7.
68. Lim W et al. Neuropsychological effects of 2 week continuous positive airway pressure treatment and supplemental oxygen in patients with obstructive sleep apnea: a randomized placebo-controlled study. *J Clin Sleep Med* 2007; 3: 380–6.
69. Iftikhar IH, Khan MF, Magalang UJ et al. Meta-analysis: Continuous Positive Airway Pressure Improves Insulin Resistance in Patients with Sleep Apnea without Diabetes. *Ann Am Thorac Soc* 2013; 10 (2): 115–20.
70. Бабак С.Л., Белов А.М., Бузунов Р.В. и др. Лечение синдрома апноэ во сне постоянным положительным давлением в воздухоносных путях. Пульмонология. 1997; 2: 86–92. [Babak S.L., Belov A.M., Buzunov R.V. et al. Lechenie sindroma apnoe vo sne postoiannym polozhitel'nyim davleniem v vozdukhonostnykh putiakh. *Pul'monologiya*. 1997; 2: 86–92 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Лавреникова Карина Ивановна – канд. мед. наук, врач-кардиолог, ГБУЗ КО «ГКБ №2 "Сосновая роща"». E-mail: karina1606@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4599-6895>

Ефимова Евгения Михайловна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. апноэ сна отд. гипертонии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3140-5030>

Михайлова Оксана Олеговна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. лаб. апноэ сна отд. гипертонии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3609-2504>

Хачатрян Нарине Тиграновна – ординатор отд. гипертонии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0945-9665>

Федорова Вера Ивановна – д-р мед. наук, врач-невролог ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8311-6724>

Литвин Александр Юрьевич – д-р мед. наук, рук. лаб. апноэ сна, гл. науч. сотр. отд. гипертонии, проф. отд. высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ «НМИЦ кардиологии», проф. каф. поликлинической терапии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5918-9969>

Чазова Ирина Евгеньевна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ Кардиологии». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9822-4357>

Karina I. Lavrenikova – Cand. Sci. (Med.), City Clinical Hospital №2 "Sosnovaia roshcha". E-mail: karina1606@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4599-6895>

Evgeniia M. Efimova – Cand. Sci. (Med.), Myasnikov Institute of Clinical Cardiology – National Medical Research Center for Cardiology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3140-5030>

Oksana O. Mikhailova – Cand. Sci. (Med.), Myasnikov Institute of Clinical Cardiology – National Medical Research Center for Cardiology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3609-2504>

Narine T. Khachatryan – Clinical Resident, Myasnikov Institute of Clinical Cardiology – National Medical Research Center for Cardiology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0945-9665>

Vera I. Fedorova – D. Sci. (Med.), Myasnikov Institute of Clinical Cardiology – National Medical Research Center for Cardiology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8311-6724>

Aleksandr Yu. Litvin – D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Cardiology, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5918-9969>

Irina E. Chazova – D. Sci. (Med.), Acad. RAS, Prof., Myasnikov Institute of Clinical Cardiology – National Medical Research Center for Cardiology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9822-4357>

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.07.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 31.10.2019

Первичные головные боли у детей: диагностика и принципы лечения

Ю.Е. Нестеровский[✉], Н.Н. Заваденко, Е.М. Шипилова

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
[✉]yenest@bk.ru

Аннотация

Цель. Обсудить вопросы распространенности головных болей (ГБ) у детей и подростков, рассмотреть их причины, современные принципы диагностики и лечения. Приведены показания для проведения дополнительных методов обследования, в том числе для исключения вторичных ГБ. У детей и подростков преобладают первичные ГБ, основой для постановки диагноза являются особенности клинической картины, которые отражены в диагностических критериях «Международная классификация расстройств, сопровождающихся головной и лицевой болью», 3-я версия (2018 г.). Рассматриваются частые клинические формы первичных ГБ: мигрень, ГБ напряжения, а также встречающиеся исключительно в детском возрасте эпизодические синдромы, которые могут сочетаться с мигренью (синдром циклических рвот, абдоминальная форма мигрени, доброкачественное пароксизмальное головокружение, доброкачественный пароксизмальный тортиколиз). Приводятся современные рекомендации по купированию болевого синдрома и профилактической терапии первичных ГБ у детей и подростков.

Заключение. Важное значение имеют ранняя диагностика и терапия ГБ у детей и подростков. Выявление и устранение провоцирующих факторов, своевременно назначенная медикаментозная и немедикаментозная терапия позволяют улучшить качество жизни пациентов и предотвратить трансформацию в хронические формы ГБ.

Ключевые слова: головные боли, дети, подростки, диагноз, мигрень, головные боли напряжения, синдром циклических рвот, абдоминальная форма мигрени, доброкачественное пароксизмальное головокружение, доброкачественный пароксизмальный тортиколиз, лечение.

Для цитирования: Нестеровский Ю.Е., Заваденко Н.Н., Шипилова Е.М. Первичные головные боли у детей: диагностика и принципы лечения. Consilium Medicum. 2019; 21 (9): 74–80. DOI: 10.26442/20751753.2019.9.190464

Review

Primary headaches in children: diagnostics and treatment approaches

Iurii E. Nesterovskii[✉], Nikolai N. Zavadenko, Elena M. Shipilova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
[✉]yenest@bk.ru

Abstract

Objective of the review – to discuss the problem of headaches prevalence in children and adolescents and to consider its causes and modern principles of diagnosis and treatment. Indications for additional assessment methods including those for excluding secondary headaches are presented. Primary headaches predominate in children and adolescents. The bases for diagnosis are clinical presentation characteristics that are presented in diagnostic criteria “International Classification of Headache Disorders” 3rd edition (2018). Frequent clinical forms of primary headaches are discussed: migraine, tension headache, as well as paroxysmal syndromes that occur only in children and can be combined with migraine (cyclic vomiting syndrome, abdominal migraine form, benign paroxysmal positional vertigo, and benign paroxysmal torticollis). Modern guidelines on pain management and prevention therapy of primary headaches in children and adolescents are presented.

Conclusion. Early diagnosis and treatment of headaches in children and adolescents are of great value. Determination and elimination of trigger factors and timely started drug and non-drug treatment allow to improve patients' quality of life and prevent transformation into chronic types of headaches.

Key words: headaches, children, adolescents, diagnosis, migraine, tension headache, cyclic vomiting syndrome, abdominal migraine form, benign paroxysmal positional vertigo, benign paroxysmal torticollis, treatment.

For citation: Nesterovskii Iu.E., Zavadenko N.N., Shipilova E.M. Primary headaches in children: diagnostics and treatment approaches. Consilium Medicum. 2019; 21 (9): 74–80. DOI: 10.26442/20751753.2019.9.190464

Головные боли (ГБ) у детей, как и у взрослых, являются одной из наиболее часто встречаемых жалоб. Поэтому в докладе экспертов Всемирной организации здравоохранения «ГБ и общественное здоровье» [1] в качестве одной из приоритетных задач названо «повышение эффективности лечения и профилактики ГБ у детей».

Согласно обобщенным данным 50 популяционных исследований периодические ГБ отмечались у 58,4% детей и подростков [2]. Проведенное в США популяционное исследование показало, что на частые и интенсивные ГБ за последние 12 мес жаловались 17,1% детей и подростков в возрасте от 4 до 18 лет [3]. Показатели распространенности среди детей школьного возраста составляют 23–51% для ежемесячных ГБ, от 6 до 44% для еженедельных ГБ и 1–9% для ежедневных или почти ежедневных ГБ [4].

Вызывать ГБ могут быть как относительно доброкачественные состояния, так и достаточно тяжелые заболевания центральной нервной системы (ЦНС). В большинстве случаев ГБ у детей обусловлены доброкачественными причинами с преобладанием первичных форм ГБ – мигрени и ГБ напряжения (ГБН). Среди вторичных ГБ чаще встречаются внечерепные вирусные или бактериальные инфекции. Но даже ГБ относительно доброкачественного харак-

тера могут существенно влиять на повседневную активность ребенка, приводить к трудностям обучения, затруднять социальные контакты и занятия спортом, а также негативно воздействовать на жизнь всей семьи.

Нередко тяжесть и влияние ГБ на ребенка недооцениваются родителями и могут восприниматься ими как нежелание учиться или выполнять домашние поручения, что усугубляет ситуацию и приводит к запоздалому визиту к врачу. Несвоевременность и неадекватность терапии способствуют переходу болевого синдрома в хроническую форму. Разнообразие причин ГБ часто ставит перед врачом сложные задачи дифференциального диагноза, поиска точной причины ГБ и выбора оптимальной терапевтической тактики.

По данным отделения неотложной помощи детского госпиталя Майами (США) из 53 988 детей, поступивших за год, госпитализированы с ведущей жалобой на ГБ 1,3% [5]. Из них у 39,2% причиной ГБ была системная вирусная инфекция, у 16,0% – синуситы, 15,6% – мигрень, 6,6% – посттравматическая ГБ, 5,2% – вирусный менингит, 4,9% – стрептококковый фарингит, 4,5% – ГБН.

Представляет интерес исследование причин ГБ у детей в возрасте до 6 лет [6]. Так, у 35,2% из них диагностирована

мигрень, 18,0% – эпизодические ГБН, 17,1% – посттравматическая ГБ, 12,4% – первичная колющая ГБ, 6,6% – другие неопасные вторичные ГБ (постинфекционные, связанные с отоларингологической патологией), 4,8% – хронические ГБН, 2,9% – опасные ГБ (аномалия Арнольда-Киари 1-го типа, опухоли головного мозга) и 3,0% – неклассифицируемые ГБ [6].

В диагностике причин ГБ важное значение имеют анамнестические сведения, прежде всего оценка временного паттерна ГБ, по характеру которого выделяется 5 типов ГБ у детей, в зависимости от них строится дальнейшая диагностическая стратегия [7]:

1. Острая интенсивная ГБ: любой однократный эпизод ГБ без указаний на наличие ГБ в анамнезе. Причиной такой ГБ может быть как состояние, не связанное с патологией ЦНС (острые респираторные вирусные и бактериальные инфекции верхних дыхательных путей), так и воспалительные заболевания ЦНС (менингиты и энцефалиты, сопровождающиеся повышением внутричерепного давления), внутричерепные кровоизлияния, а также это может быть первый приступ мигрени.
2. Острая рецидивирующая (или эпизодическая) ГБ: стереотипные ГБ, разделенные периодами отсутствия ГБ. Наиболее частая причина такой ГБ с высокой интенсивностью у детей – это мигрень и ее варианты. В случае повторяющихся ГБ слабой или умеренной интенсивности можно предположить дебют эпизодических ГБН. Редко такой тип ГБ может быть и при вторичных ГБ – при состояниях, сопровождающихся периодическим повышением артериального или внутричерепного давления, либо быть проявлением эпилептических приступов.
3. Хроническая прогрессирующая ГБ: увеличение частоты и интенсивности ГБ во времени является наиболее угрожающим из паттернов ГБ и свидетельствует о прогрессировании серьезного заболевания ЦНС. Возможные причины – это объемные образования и состояния, вызывающие нарастание внутричерепного давления (опухоль мозга, абсцесс, туберкулома, нейроцистицеркоз, хронический менингит, субдуральная гематома, аневризмы и сосудистые мальформации, гидроцефалия).
4. Хроническая непрогрессирующая ГБ: постоянная ГБ без изменения характера и степени интенсивности. Этот тип наблюдается при хронических ГБН, хронических тригеминальных вегетативных цефалгиях, хронических заболеваниях придаточных пазух, зубов, нарушениях сна (сонные апноэ), мальформации Арнольда-Киари, доброкачественной внутричерепной гипертензии и хронической (персистирующей) посттравматической ГБ.
5. Смешанная ГБ: на фоновую хроническую ГБ накладывается острая рецидивирующая ГБ, чаще это бывает мигрень, но появление другого типа ГБ при хронической форме всегда требует исключения ее симптоматического генеза.

Постановка диагноза ГБ основывается на особенностях клинической картины с применением диагностических критериев Международной классификации расстройств, сопровождающихся головной и лицевой болью, 3-я версия (МКГБ-3) [8]. В ней представлены 3 раздела:

- 1) первичные ГБ (мигрень, ГБН, пучковая или кластерная ГБ, другие первичные ГБ);
- 2) вторичные ГБ;
- 3) краниальные невралгии, центральные и первичные лицевые боли и другие ГБ.

При постановке диагноза оцениваются жалобы, анамнез, семейный анамнез, течение ГБ, провоцирующие и облегчающие факторы, другие особенности ГБ, обязательна оценка неврологического статуса. При подозрении на вторичный генез ГБ назначаются дополнительные исследования: методы функциональной диагностики, нейровизуа-

лизации, лабораторные исследования и консультации смежных специалистов.

Российским обществом по изучению ГБ предложены следующие показания к поведению дополнительных исследований у пациентов с жалобой на ГБ [9]:

1. Подозрение на симптоматический (вторичный) характер цефалгии.
 - А. Сомнения в вероятном клиническом диагнозе первичной формы ГБ (нетипичные жалобы или течение ГБ, невыполнение более одного критерия первичной цефалгии).
 - Б. Выполнение диагностических критериев вторичной ГБ.
 - В. Наличие одного или более «сигналов опасности».
2. Требование пациента или его родственников.

Также существуют «сигналы опасности», когда необходимы госпитализация и проведение обследования пациента с ГБ:

1. Внезапная впервые возникшая интенсивная ГБ.
2. Прогрессивно нарастающая во времени интенсивность ГБ без эпизодов ремиссий.
3. Изменение характера хронической ГБ.
4. Сочетание ГБ с очаговой симптоматикой, продолжающейся больше 1 ч.
5. Сочетание ГБ с нарушением сознания и расстройством поведения.
6. Строго односторонняя ГБ, признаки внутричерепной гипертензии и системного заболевания.

Из дополнительных методов наиболее часто применяются: общий анализ крови (выявление анемии, признаков воспаления), динамическое измерение артериального давления (во внеприступном периоде и во время приступа), офтальмологическое обследование (состояние глазного дна, острота зрения, выявление выпадения полей зрения, спазма аккомодации).

Проведение электроэнцефалографии не показано при подозрении на первичный генез ГБ. Показанием для выполнения электроэнцефалографии у пациентов с ГБ является подозрение на ее эпилептический генез или на наличие ГБ, возникающей после эпилептического приступа, а также при семейном анамнезе эпилепсии. Для ГБ эпилептического генеза характерны следующие клинические особенности: ГБ возникают во сне или при пробуждении, сопровождаются тошнотой и рвотой, выраженными вегетативными проявлениями, нарушением сознания с последующей вялостью и сонливостью.

Определены показания к проведению магнитно-резонансной томографии у пациентов с ГБ:

1. Очаговая симптоматика в неврологическом статусе.
2. Нарастающая во времени ГБ с тошнотой или рвотой, усиливающаяся при изменении положения головы в пространстве.
3. Явления застоя на глазном дне при офтальмоскопии.

При подозрении на ГБ, обусловленную сосудистыми аномалиями (артериовенозные мальформации, аневризмы, сосудистые деформации), показано проведение дуплексного сканирования сосудов головного мозга и сосудов шеи, магнитно-резонансной и рентгеноконтрастной ангиографии. Для ГБ, обусловленных сосудистыми аномалиями, характерны: устойчивый локальный характер ГБ без смены сторон, ГБ провоцируются физической нагрузкой или повышением артериального давления, могут сопровождаться однотипными преходящими или нарастающими очаговыми неврологическими симптомами. В случае субарахноидального кровоизлияния появляются симптомы раздражения мозговых оболочек.

Неправильная интерпретация данных ультразвуковой доплерографии сосудов головного мозга и шеи у детей с первичными ГБ часто приводит к их ошибочной трактовке и постановке необоснованных, зачастую несуществую-

щих диагнозов. Часто выявляемые индивидуальные особенности церебральной гемодинамики (гемодинамически незначимые деформации сосудов, асимметрии показателей скорости кровотока, связанные с конституциональной разницей диаметра артерий, ошибочно диагностируемые вертеброгенные влияния на показатели кровотока по позвоночным артериям и венозным сплетениям, индивидуальные особенности регуляции сосудистого тонуса и неспецифические изменения венозной гемодинамики без учета клинической картины) не считаются причинами ГБ и не требуют лечения. Особенности мозгового кровотока не являются специфическими для разных видов первичных ГБ у детей [10]. Выявленные особенности регуляции и реактивности системы церебральной гемодинамики могут учитываться врачом при комплексной оценке состояния пациента, но не влияют на постановку диагноза первичной ГБ или при соответствующих клинических особенностях ГБ предполагают применение дополнительных методов обследования и наблюдение с целью исключения вторичного генеза ГБ.

При наличии специфической клинической картины и подозрении на цервикогенные ГБ показано проведение рентгенографии шейного отдела позвоночника с функциональными пробами, снимок атланта-окципитального сочленения или магнитно-резонансная томография шеи. Для ГБ, вызванной травмой шейного отдела позвоночника, характерны: возникновение боли после нагрузки на шейный отдел позвоночника (кувырки, ушибы головой, резкие движения головой), локальная боль в шее, затылочной области и области сосцевидных отростков височных костей, усиливающаяся при движении головой и пальпации, вынужденное положение головы, ограничение подвижности головы, часто асимметричное напряжение мышц шеи.

При наблюдении за пациентом с ГБ необходимо ведение им самим или его родителями «дневника ГБ», который дает возможность объективно оценить частоту эпизодов и интенсивность ГБ (с применением визуальной аналоговой шкалы и балльной оценки); выявить наиболее частые факторы, провоцирующие ГБ; помогает пациентам научиться отличать один тип цефалгии от другого; помогает вести контроль приема лекарственных средств и выявить наличие лекарственного abuse при злоупотреблении анальгетиками; оценить эффективность проводимой терапии.

В детском и подростковом возрасте из первичных ГБ наиболее часто диагностируют мигрень и ГБН (см. таблицу).

В МКГБ-3 [8] выделяют встречающиеся исключительно в детском возрасте эпизодические синдромы, которые могут сочетаться с мигренью.

Синдром циклических рвот – повторяющиеся эпизодические приступы интенсивной тошноты и рвоты, обычные стереотипные для данного пациента и возникающие с предсказуемой периодичностью. Приступы могут сопровождаться бледностью и вялостью. Между ними какие-либо симптомы нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) отсутствуют. Диагностические критерии [8]:

- A. Не менее 5 приступов интенсивной тошноты и рвоты, соответствующих критериям B и C.
- B. Стереотипные у отдельного пациента и повторяющиеся с предсказуемой периодичностью.
- C. Все следующее:
 - тошнота и рвота происходят не реже 4 раз в час;
 - приступ длится 1 ч и более и до 10 дней;
 - межприступный интервал – 1 нед и более.
- D. Между приступами каких-либо симптомов нарушений со стороны ЖКТ не отмечается.
- E. Анамнез, результаты обследований не выявляют другого заболевания ЖКТ.

Абдоминальная форма мигрени – идиопатическое расстройство, наблюдаемое главным образом у детей, в виде

повторяющихся приступов боли в животе по средней линии, умеренной или выраженной интенсивности, сопровождающееся вазомоторными симптомами, тошнотой и рвотой длительностью 2–72 ч и нормальным состоянием в межприступный период. Появление ГБ во время этих эпизодов нехарактерно. Диагностические критерии [8]:

- A. Не менее 5 приступов боли в животе, соответствующих критериям B–D.
- B. Боль имеет по меньшей мере 2 из следующих 3 характеристик:
 - положение по средней линии, параумбиликально или без четкой локализации;
 - боль тупая или носит неопределенный характер;
 - умеренная или сильная интенсивность.
- C. Во время приступа наличие по крайней мере 2 из следующих симптомов: анорексия, тошнота, рвота, бледность.
- D. Продолжительность приступа – 2–72 ч при отсутствии лечения или безуспешном лечении.
- E. Между приступами каких-либо симптомов желудочно-кишечных нарушений не отмечается.
- F. Анамнез, результаты обследований не выявляют другого заболевания ЖКТ.

Доброкачественное пароксизмальное головокружение характеризуется повторяющимися кратковременными приступами головокружения, возникающими спонтанно и проходящими самостоятельно, развивающимися у здоровых детей. Диагностические критерии [8]:

- A. Не менее 5 приступов, соответствующих критериям B и C.
- B. Головокружение возникает спонтанно, максимально выражено в начале приступа и проходит самостоятельно через минуты или часы и не сопровождается потерей сознания.
- C. По меньшей мере один из следующих связанных симптомов или признаков: нистагм, атаксия, рвота, бледность, ощущение боязни.
- D. В межприступный промежуток отсутствие патологии в неврологическом статусе, при аудиометрии и исследовании вестибулярной функции.
- E. Анамнез, результаты обследований не выявляют другого заболевания, способного вызывать схожую клиническую картину.

Примечания:

1. Маленькие дети не могут описать состояние головокружения. У них эпизодические периоды нарушения равновесия и неустойчивости, замечаемые родителями, могут быть истолкованы как эпизоды головокружений.
2. Должны быть исключены опухоли задней черепной ямки, эпилептические пароксизмы, заболевания вестибулярной системы.

Доброкачественный пароксизмальный тортиколиз – повторяющиеся эпизоды наклона головы в одну сторону, возможно, с небольшим поворотом, которые проходят спонтанно. Возникают у младенцев и маленьких детей на первом году жизни. Диагностические критерии [8]:

- A. Периодические приступы, возникающие у маленького ребенка, соответствующие критериям B и C.
- B. Наклонение головы в любую сторону, с небольшим поворотом или без него, самопроизвольно исчезающее через несколько минут или несколько дней.
- C. По меньшей мере один из следующих связанных симптомов или признаков: бледность, повышенная возбудимость и раздражительность, недомогание, рвота, атаксия.
- D. Отсутствие неврологической патологии между приступами.
- E. Отсутствие заболевания, вызывающего схожую клиническую картину.

Клинические особенности мигрени и ее вариантов, ГБН в детском возрасте Clinical features of migraine and its variants, tension headache in children		
Клинические формы	Ключевые характеристики	Клинические особенности у детей
Мигрень без ауры	Умеренная или высокая интенсивность Пульсирующий характер Односторонняя локализация Усиливается при обычной физической нагрузке Сопровождается тошнотой и/или рвотой, фото-, фонофобией	Продолжительность приступа может быть короче: 30 мин – 48 ч Боль может иметь двустороннюю, обычно лобную локализацию, может быть лицевой Затылочная локализация нетипична и должна вызывать настороженность в отношении симптоматического генеза Сопровождается снижением аппетита, более выраженными вегетативными симптомами, головокружением, отказом от ходьбы/игры (у детей младшего возраста необходимо обращать внимание на особенности поведения во время приступа)
Мигрень с аурой	Один или несколько полностью обратимых неврологических симптомов, связанных с мигренью, продолжительностью от 5 до 60 мин Типы ауры: зрительная, сенсорная, речевая, моторная, стволовая, ретинальная Аура может быть односторонней или двусторонней, позитивной или негативной У некоторых пациентов может возникать только аура без ГБ	Чаще односторонний характер боли с переменной латерализацией Наиболее распространена зрительная аура, следующей по частоте является сенсорная аура Стволовая аура отмечается чаще у девушек в пубертатный период, может иметь двустороннюю локализацию Аура в виде метаморфозий (синдром Алисы в Стране чудес) встречается исключительно в детском возрасте
Синдром циклических рвот	Повторяющиеся эпизодические приступы сильной тошноты/рвоты Продолжительность более 1 ч – 10 дней, возникающие с интервалом более 1 нед Приступы стереотипны для каждого пациента В анамнезе и при физикальном обследовании данных по наличию патологии ЖКТ не выявлено Сопровождаются бледностью, сонливостью Между приступами состояние не нарушено	Возникает только в детском возрасте Средний возраст дебюта 5 лет
Абдоминальная мигрень	Умеренная или высокая интенсивность боли в животе Боль в животе: срединная, вокруг пупка или труднолокализуемая Тупой характер боли Сопровождается вазомоторными симптомами, тошнотой, рвотой, ГБ, фотофобией и чувством страха Продолжительность 2–72 ч Между приступами состояние не нарушено, соматическое развитие соответствует возрасту, отсутствуют дефицит и потеря массы тела или признаки патологии ЖКТ	Часто имеется положительный семейный анамнез по мигрени Часто является предшественником мигрени Может возникать у пациентов от 1 года до подросткового периода
Доброкачественное пароксизмальное головокружение детского возраста	Головокружение, возникающее и проходящее внезапно, максимально выражено в начале приступа, без потери сознания Сопровождается нистагмом, атаксией, рвотой, бледностью, страхом В межприступном периоде неврологический статус, результаты аудиометрии и вестибулярная функция не нарушены	Возраст начала 2–5 лет, редко может сохраняться вплоть до подросткового возраста Часто имеется положительный семейный анамнез по мигрени Необходимо исключить опухоли задней черепной ямки, эпилептические приступы, вестибулярные расстройства
ГБН	Билатеральная локализация, давящий, стягивающий характер боли. Легкая или умеренная интенсивность, не усиливающаяся при обычной физической нагрузке. Без тошноты, рвоты. Одно из: фото- или фонофобия. Сопровождается напряжением перикраниальной мускулатуры или без таковой	Средний возраст начала 7 лет. Средняя частота атак – 2 в месяц, средняя продолжительность – 1–2 ч. Боль часто начинается во второй половине дня в школе или после школы, но существенно не нарушает повседневной активности. Возникает редко или не беспокоит во время каникул/выходных. Часто вызывается психоэмоциональным стрессом или физической перегрузкой. У детей часто отмечается коморбидность с эмоциональными и астеническими расстройствами. Хронические ГБН у детей встречаются реже, чем у взрослых

Примечания:

1. Приступы, как правило, повторяются ежемесячно.
2. Атаксия более вероятна у детей старшего возраста в затрагиваемой возрастной группе.

Комментарии: голова ребенка может быть возвращена в нейтральное положение во время приступа, при этом определяется легкое сопротивление, но оно может быть преодолено. Дифференциальный диагноз: гастроэзофагеальный рефлюкс, идиопатическая торсионная дистония и сложный парциальный эпилептический приступ. Особое внимание следует уделять области задней черепной ямки и краниоцервикальному соединению, при врожденных или приобретенных поражениях которых может возникать тортиколиз. Необходимы тщательный сбор анамнеза и наблюдение за такими пациентами.

Пациенты, которые в раннем детстве страдали эпизодическими синдромами, имеют высокий риск развития первичных ГБ в более старшем возрасте. Так, в лонгитюдном исследовании R. Moavero и соавт. наблюдались 82 пациента с синдромом циклических рвот и 33 – с доброкачественным пароксизмальным тортиколизом. В процессе динамического наблюдения жалобы на ГБ в дальнейшем стали отмечаться в 1-й группе у 79% больных с дебютом в возрасте около 6 лет, во 2-й – у 67% пациентов с дебютом в возрасте около 5 лет [11].

ГБН связаны с напряжением перикраниальных мышц (лобных, височных, затылочных), натягивающих шлем головы. Они возникают в ответ на воздействие острого или хронического эмоционального стресса, при тревожных и депрессивных расстройствах (в том числе скрытых,

маскированных). Причинами возникновения ГБН могут быть:

1. Эмоциональное напряжение, связанное с обучением, работой (чрезмерная загруженность дополнительными занятиями, неудобное рабочее место, напряжение зрения).
2. Внутрисемейные конфликты.
3. Чрезмерное родительское попечение.
4. Недостаточная физическая активность или чрезмерная физическая нагрузка.

Диагностические критерии эпизодических ГБН [8]:

- A. Как минимум 10 эпизодов ГБ, отвечающих пунктам В–D.
- B. Длительность ГБ от 30 мин до 7 сут (у детей – до 30 мин).
- C. Как минимум 2 из перечисленных ниже характеристик:
 - двусторонняя локализация;
 - стягивающий, давящий характер боли (непульсирующая);
 - легкая или умеренная интенсивность (существенно не нарушает повседневную активность);
 - ГБ не усиливается при обычной физической нагрузке (ходьба, подъем по лестнице).
- D. Оба из следующих симптомов:
 - отсутствие тошноты или рвоты (возможно снижение аппетита);
 - только фото- или только фонофобия.
- E. ГБ не соответствует в большей степени другому диагнозу из МКГБ-3.

К нечастым эпизодическим ГБН относятся эпизоды ГБ, в среднем возникающие с частотой реже 1 дня в месяц (менее 12 дней в году); к частым эпизодическим ГБ – возникающие в среднем 1–14 дней в месяц (чаще 12 и реже 180 дней в году). Хроническую ГБН диагностируют при нарастании частоты эпизодических ГБН до более 15 болевых дней в месяц на протяжении более 3 мес (или чаще 180 дней в году). При хронических ГБН допускается наличие одного симптома из 3: фонофобия, фотофобия или легкая тошнота. Нетипичны умеренная, сильная тошнота и рвота. Также различают ГБ с напряжением (болезненностью) перикраниальных мышц, выявленным пальпаторно, и без напряжения. Пальпируют трапециевидные мышцы, мышцы задней поверхности шеи, затылочной и височных отделов головы, грудино-ключично-сосцевидные мышцы.

Лечение первичных ГБ состоит из купирования болевого приступа в случае редких эпизодов ГБ и применения профилактической терапии. В качестве обезболивающих применяют анальгетики, нестероидные противовоспалительные средства и комбинированные препараты, в состав которых входит кофеин. Эффективным при умеренных и интенсивных приступах является ацетаминофен в дозировке 15 мг/кг (до 60 мг/кг в сутки) или ибупрофен в дозировке 5–10 мг/кг (до 30 мг/кг в сутки) 3–4 раза в сутки, перорально или ректально [12].

Важным является то, что применение анальгетиков должно быть ограничено числом приемов не более 1–14 раз в месяц для предотвращения злоупотребления и перехода в хроническую форму.

При выраженной тошноте и рвоте за 10–15 мин до приема анальгетиков целесообразно использование противорвотных средств: метоклопрамида (в дозе 0,5 мг/кг внутривенно, внутримышечно или внутрь) и домперидона (противопоказание для таблеток – детский возраст до 5 лет и дети с массой тела до 20 кг), которые уменьшают гастростаз и улучшают всасывание обезболивающих препаратов. При выраженной рвоте также применяется хлорпромазин, нейролептик из группы фенотиазиновых производных. При парентеральном введении у детей старше года разовая доза составляет 250–500 мкг/кг (максимальная доза у детей в возрасте до 5 лет или с массой тела до 23 кг

достигает 49 мг/кг в сутки, а в возрасте 5–12 лет или с массой тела 23–46 кг – 75 мг/кг в сутки). При приеме внутрь пациентам в возрасте 1–5 лет препарат назначают в суточной дозе 500 мкг/кг (каждые 4–6 ч), детям старше 5 лет – от 1/3 до 1/2 дозы взрослого (разовая дозировка для взрослых составляет 10–100 мг, суточная – 25–600 мг). Максимальная доза для детей до 5 лет при приеме внутрь – 40 мг/сут, для пациентов старше 5 лет – 75 мг/сут.

У взрослых высокой эффективностью в отношении снятия мигренозного приступа обладают селективные агонисты 5НТ₁-рецепторов – триптаны. В Российской Федерации группа триптанов разрешена к применению с 18 лет.

Профилактическое немедикаментозное лечение мигрени заключается в устранении провоцирующих факторов, соблюдении диеты, исключающей продукты, содержащие тирамин и фенилэтиламин (твердые сыры, орехи, цитрусовые, соевые продукты и др.). Необходимы регулярное питание, полноценный сон, дозированные физические нагрузки, отказ от компьютерных игр, уменьшение времени просмотра телепередач. Используются нефармакологические методы релаксации (аутогенные тренировки и др.), когнитивные и поведенческие методики, исключение стрессовых факторов.

Показания для медикаментозного профилактического лечения мигрени включают [12, 13]:

- Три интенсивных приступа мигрени и более в течение месяца и 8 дней и чаще в месяц с ГБ при адекватном купировании приступов мигрени.
- Наличие тяжелой или пролонгированной ауры, даже при небольшой частоте приступов мигрени.
- Неэффективность или плохая переносимость препаратов для купирования приступов.
- Наличие диагноза хронической мигрени (число дней с ГБ – более 15 в месяц).
- Присутствие выраженных коморбидных нарушений (депрессия, тревожные расстройства, лекарственный абзус и пр.), наличие мигрени со стволовой аурой, гемиплегическая мигрень, наличие в анамнезе осложненной мигрени.
- Пациент сам предпочитает превентивную терапию для облегчения течения мигрени и восстановления качества жизни.

Профилактическое лечение считается эффективным, если в течение 3 мес терапии число дней с ГБ уменьшается на 50% и более от исходного уровня.

Средства для профилактического медикаментозного лечения мигрени:

- Пропранолол (анаприлин) – у детей с массой тела ниже 35 кг максимальная доза составляет 20 мг в день, при массе тела больше 35 кг – 40 мг в день. При применении пропранолола могут отмечаться трудности засыпания, а также брадикардия. Не рекомендуется использовать его при гемиплегической форме мигрени.
- Ципрогептадин (Перитол) в начальной дозе 1–2 мг на ночь с увеличением до 8–12 мг/сут.
- Циннаризин (блокатор кальциевых каналов) в дозе 25–75 мг/сут как профилактическое средство для лечения мигрени без ауры.

Эффективность препаратов вальпроевой кислоты (Депакин, Конвулекс) у детей и подростков для профилактики приступов мигрени без ауры в дозе 15–20 мг/кг в день аналогична эффективности пропранолола.

Из современных антиконвульсантов в профилактическом лечении мигрени эффективен топирамат в дозе 50–100 мг/сут. Имеются публикации об эффективности применения леветирацетама для профилактической терапии мигрени. Так, в серии наблюдений G. Miller [14] сообщается о полном прекращении приступов на фоне лечения леветирацетамом у 10 из 19 пациентов (средний возраст 11,9 года), у большинства из которых течение мигрени рас-

ценивалось как тяжелое. Средняя продолжительность терапии составила 4,1 мес, доза леветирацетама варьировала от 125 до 750 мг/сут, разделенных на 2 приема. Частота приступов за месяц снизилась с 6,3 до 1,7 случая ($p < 0,0001$). На фоне лечения приступы мигрени прекратились у 10 (52,6%) пациентов, у 7 (36,8%) стали более редкими и менее тяжелыми и только у 2 (10,5%) не привели к существенным клиническим изменениям. О хорошей переносимости и отсутствии побочных эффектов терапии леветирацетамом сообщили 16 (84,2%) пациентов. При анализе данных литературы [15] также показан отчетливый положительный эффект профилактической терапии леветирацетамом при эпизодических приступах мигрени (снижение частоты и ослабление приступов на 50% у 57,9–100% пациентов), но достоверный эффект при лечении хронической мигрени отсутствовал.

Из группы антидепрессантов с целью профилактической терапии наиболее часто применяется амитриптилин. Показано урежение приступов мигрени у 80% детей при его назначении в дозе 1 мг/кг в день [16]. Но необходимо соблюдение правила постепенного наращивания дозы препарата по 0,25 мг/кг в день каждые 2 нед во избежание основного побочного эффекта в виде сонливости.

Основой лечения ГБН в первую очередь являются обнаружение и устранение ситуации хронического стресса. Начинают лечение с нефармакологических методов, направленных на повышение адаптационных возможностей ЦНС: когнитивно-поведенческая терапия, прогрессивная мышечная релаксация, дыхательный релаксационный тренинг, методики биологической обратной связи и др. Обязательным этапом терапии являются занятия с психологом для выработки стратегии поведения в стрессовой ситуации, уменьшения выраженности тревожности и формирование позитивного образа мышления.

Нормализация режима дня, адекватный сон, регулярные умеренные физические нагрузки также способствуют клиническому улучшению. При слабой интенсивности ГБН рекомендуются немедикаментозные приемы уменьшения болевых ощущений: прогулки на свежем воздухе, умеренные физические упражнения, прием пищи, массаж волосистой части головы и шейно-воротниковой зоны, принятие теплого душа, сон.

Как и при мигрени, эффективным обезболивающим эффектом при умеренной интенсивности ГБН обладают ацетаминофен и ибупрофен [13]. При слабой интенсивности ГБН рекомендовано избегать приема многокомпонентных анальгетиков.

При ГБН у детей часто применяются фитопрепараты на основе валерианы, мяты, пустырника, пиона уклоняющегося, травы зверобоя, но доказанной эффективности данные средства не имеют. С учетом важной роли в метаболических процессах в ЦНС часто назначают витамины группы В. Применение препаратов магния при ГБН обосновывается доказанной ролью ионов магния в регуляции процессов возбуждения в нервной системе за счет влияния на функционирование ионных каналов NMDA-рецепторов и предотвращения состояния гипервозбудимости нейронов [17]. Имеются публикации об эффективности препаратов мелатонина в лечении первичных ГБН у детей в дозе 3 мг/сут перорально перед сном, курс лечения 3 мес [18].

При астенических симптомах применяются препараты левокарнитина, деанола ацеглумат [19]. При недостаточной эффективности немедикаментозных методик в комплексе применяют ноотропные препараты с седативным действием – препараты гопантеновой кислоты, аминокислоты, аминокислоты. При коморбидности с тревожными расстройствами, эмоциональными нарушениями показаны анксиолитики, мягкие нейрореплетики. В более старшем возрасте применяются антидепрессанты, разрешенные к применению у детей и подростков (амитриптилин, Пак-

сил, Золофт). При напряжении перикраниальной мускулатуры рекомендуются миорелаксанты (толперизон, тизанидина гидрохлорид) [20].

Таким образом, важным аспектом лечения первичных ГБН является правильная постановка диагноза, основанная прежде всего на особенностях клинической картины, определении коморбидных расстройств и рациональном выборе лекарственной терапии с применением как немедикаментозных методов, так и лекарственных препаратов. Пациенты с первичными ГБН требуют динамического наблюдения, так как при отсутствии адекватной терапии и соблюдении рекомендаций по образу жизни у них возможна трансформация ГБН в формы с хроническим течением.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. World Health Organization. Headache disorders and public health. Education and management implications. WHO. Geneva, 2004.
2. Abu-Arafeh I, Razak S, Sivaraman B, Graham C. Prevalence of headache and migraine in children and adolescents: a systematic review of population-based studies. *Dev Med Child Neurol* 2010; 52 (12): 1088–97. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2010.03793.x
3. Lateef TM, Merikangas KR, He J et al. Headache in a national sample of American children: prevalence and comorbidity. *J Child Neurol* 2009; 24 (5): 536–43. DOI: 10.1177/0883073808327831
4. Larsson B, Fichtel A. Headache prevalence and characteristics among adolescents in the general population: a comparison between retrospect questionnaire and prospective paper diary data. *J Headache Pain* 2014; 15 (1): 80. DOI: 10.1186/1129-2377-15-80
5. Burton LJ, Quinn B, Pratt-Cheney JL, Pourani M. Headache etiology in a pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care* 1997; 13 (1): 1–4.
6. Raieli V, Eliseo M, Pandolfi E et al. Recurrent and chronic headaches in children below 6 years of age. *J Headache Pain* 2005; 6: 135–42. DOI: 10.1007/s10194-005-0168-z
7. Lakshminathan KM, Nallasamy K. Child with Headache. *Indian J Pediatr* 2018; 85 (1): 66–70. DOI: 10.1007/s12098-017-2437-7
8. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38 (1): 1–211. DOI: 10.1177/0333102417738202
9. Осипова В.В., Корешкина М.И. Роль дополнительных методов исследования в диагностике первичных и вторичных форм головной боли. *Неврологич. журн.* 2013; 18 (1): 4–9. [Osipova V.V., Koreshkina M.I. Rol' dopolnitel'nykh metodov issledovaniya v diagnostike pervichnykh i vtorichnykh form golovnoy boli. *Nevrologich. zhurn.* 2013; 18 (1): 4–9 (in Russian).]
10. Нестеровский Ю.Е., Петрухин А.С., Горюнова А.В. Дифференциальная диагностика и лечение головных болей детского возраста с учетом состояния церебральной гемодинамики. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2007; 107 (1): 11–5. [Nesterovskij Yu.E., Petruhin A.S., Goryunova A.V. Differentsial'naya diagnostika i lechenie glavnykh boley detskogo vozrasta s uchetoм sostoyaniya cerebral'noy gemodinamiki. *Zhurn. nevrologii i psichiatrii* im. S.S. Korsakova. 2007; 107 (1): 11–5 (in Russian).]
11. Moavero R, Papetti L, Bernucci MC et al. Cyclic vomiting syndrome and benign paroxysmal torticollis are associated with a high risk of developing primary headache: A longitudinal study. *Cephalalgia* 2019; 13: 333102419844542. DOI: 10.1177/0333102419844542
12. Lewis DW, Ashwal S, Dahl G et al. Practice parameter: Evaluation of children and adolescents with recurrent headaches: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2002; 59 (4): 490–8. DOI: 10.1212/WNL.59.4.490
13. Стайнер Т.Дж., Пемелера К., Йенсен Р. и др. Европейские принципы ведения пациентов с наиболее распространенными формами головной боли в общей практике. Практическое руководство для врачей. Пер. с англ. Ю.Э.Азимовой, В.В.Осиповой. М.: ОГГИРП, 2010. [Stajner T.Dzh., Pemelera K., Jensen R. et al. European principles for the management of patients with the most common forms of headache in general practice. A practical guide for doctors. Per. s angl. Yu.E.Azimovoj, V.V.Osipovoj. Moscow: OGGI RP, 2010. (in Russian).]
14. Miller GS. Efficacy and safety of levetiracetam in pediatric migraine. *Headache* 2004; 44 (3): 238–43.
15. Watkins AK, Gee ME, Brown JN. Efficacy and safety of levetiracetam for migraine prophylaxis: A systematic review. *J Clin Pharm Ther* 2018; 43 (4): 467–75. DOI: 10.1111/jcpt.12715
16. Hershey AD. Pediatric Headache. *Continuum (Minneapolis)* 2015; 21 (4): 1132–45.

17. Peikert A, Wilimzig C, Kohne-Volland R. Prophylaxis of migraine with oral magnesium: results from a prospective, multicentre, placebo-controlled and double blind randomised study. *Cephalalgia* 1996; 16 (4): 257–63. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1996.1604257.x>
18. Miano S, Parisi P, Pelliccia A et al. Melatonin to prevent migraine or tension-type headache in children. *Neurol Sci* 2008; 29 (4): 285–7. DOI: 10.1007/s10072-008-0983-5
19. Шипилова Е.М., Заваденко Н.Н., Нестеровский Ю.Е. Исследование эффективности деанола ацеглумата в профилактической терапии головной боли напряжения у детей и подростков. *Вопр. практической педиатрии*. 2017; 12 (2): 26–32. DOI: 10.20953/1817-7646-2017-2-26-32
- [Shipilova E.M., Zavadenko N.N., Nesterovskij Yu.E. Issledovanie effektivnosti deanola aceglumata v profilakticheskoj terapii golovnoj boli napryazheniya u detej i podrostkov. *Vopr. prakticheskoj pediatrii*. 2017; 12 (2): 26–32. DOI: 10.20953/1817-7646-2017-2-26-32 (in Russian).]
20. Заваденко Н.Н., Нестеровский Ю.Е., Хондкьян Г.Ш. и др. Первичные головные боли у детей и подростков. Учебно-методическое пособие. М.: РНИМУ им. Н.И. Пирогова, 2015. http://rsmu.ru/fileadmin/rsmu/img/pdf/cnnmg_pt/perv_gol_bol_u_podrostkov.pdf [Zavadenko N.N., Nesterovskij Yu.E., Hondkaryan G.Sh. et al. Primary headaches in children and adolescents. Moscow: RNIMU im. N.I. Pirogova, 2015. http://rsmu.ru/fileadmin/rsmu/img/pdf/cnnmg_pt/perv_gol_bol_u_podrostkov.pdf (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Нестеровский Юрий Евгеньевич – канд. мед. наук, доц., доц. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики им. акад. Л.О. Бадаляна педиатрического фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: yenest@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4276-8400>

Заваденко Николай Николаевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики им. акад. Л.О. Бадаляна педиатрического фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: zavadenko@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0103-7422>

Шипилова Елена Михайловна – ассистент каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики им. акад. Л.О. Бадаляна педиатрического фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: horeva_e@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8104-0068>

Iurii E. Nesterovskii – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: yenest@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4276-8400>

Nikolai N. Zavadenko – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: zavadenko@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0103-7422>

Elena M. Shipilova – Assistant, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: horeva_e@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8104-0068>

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.07.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 31.10.2019

Неспецифическая боль в спине и саркопения

О.Н. Воскресенская[✉], Д.О. Турияница

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия
✉vos-olga@yandex.ru

Аннотация

В статье суммированы современные данные о причинах развития и методах терапии неспецифической боли в спине (НБС). Рассматриваются этиологические факторы, методы диагностики саркопении и обсуждается ее роль в возникновении боли. Основными механизмами развития саркопении являются денервация синапсов скелетных мышц, а также естественное снижение половых гормонов, инсулиноподобного фактора роста 1 и других агентов, регулирующих синтез белков мышц. Поддержание мышечного корсета и его регенерация происходят за счет пролиферации миогенных стволовых клеток (сателлитов). Особенностью данного типа клеток является их способность не только к мышечной, но и к жировой пролиферации. Возрастное снижение уровня половых гормонов сопровождается нарушением адаптационных свойств мышечных волокон, способствует развитию процессов склерозирования и дегенерации мышечной ткани, которая в последующем становится источником боли. Выдвигается предположение о том, что саркопения в условиях возрастного дефицита половых гормонов и старения, возможно, выступает в качестве дополнительного фактора риска возникновения НБС. Приводятся данные о серии исследований, изучающих влияние экспозиции анальгетиков, в частности нестероидных противовоспалительных препаратов, на репродуктивную функцию биологических моделей.

Ключевые слова: боль в спине, неспецифическая боль в спине, саркопения, нестероидные противовоспалительные препараты, эстроген, тестостерон, возрастной дефицит половых гормонов.

Для цитирования: Воскресенская О.Н., Турияница Д.О. Неспецифическая боль в спине и саркопения. Consilium Medicum. 2019; 21 (9): 81–84. DOI: 10.26442/20751753.2019.9.190461

Review

Non-specific back pain and sarcopenia

Olga N. Voskresenskaya[✉], Denis O. Turyanitsa

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia
✉vos-olga@yandex.ru

Abstract

The article summarizes modern data on causes of development and treatment methods of non-specific back pain (NBP). Sarcopenia etiologic factors and diagnostic methods are presented and its role in pain development is discussed. The main mechanisms of sarcopenia development are skeletal muscle denervation and natural decrease of levels of sex hormones, insulin-like growth factor 1 and other agents that regulate muscle protein synthesis. Sustenance and regeneration of muscle core result from myogenic stem cells (satellites) proliferation. The specifics of the cells are its ability for not only muscle but also for adipose proliferation. Age-related decrease of sex hormones level results in deterioration of muscle fibers adaptational properties and contributes to sclerosing processes and degeneration of muscle tissue that eventually becomes a source of pain. It is suggested that sarcopenia in conditions of age-related decrease of sex hormones level may present an additional risk factor for NBP development. Results of a series of studies investigating the influence of analgesics exposure, in particular, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, on the reproductive function in biological models are presented.

Key words: back pain, non-specific back pain, sarcopenia, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, estrogen, testosterone, age-related sex hormones deficit.

For citation: Voskresenskaya O.N., Turyanitsa D.O. Non-specific back pain and sarcopenia. Consilium Medicum. 2019; 21 (9): 81–84. DOI: 10.26442/20751753.2019.9.190461

Боль в спине является одной из ведущих причин, нарушающих повседневную активность пациентов и приводящих к нарушению трудоспособности в среднем возрасте. До 90% населения в течение своей жизни хотя бы раз испытывают боль в одном из отделов позвоночника. Более 85% из этих случаев относится к так называемой неспецифической боли в спине (НБС), в остальных наблюдениях боль является следствием переломов, реже – воспалительных заболеваний или новообразований [1, 2]. Факторами риска развития боли в спине являются возраст (пик заболеваемости приходится на 40–50 лет), избыточная физическая и, в частности, статическая нагрузка, высокий рост, ожирение, курение. Активно обсуждается роль генетических факторов [3].

НБС отличается нечеткостью в вопросе определения причин ее возникновения. Развитие данного вида боли чаще связывают с биомеханическими нарушениями, и, как правило, выделяют преимущественно три ее источника: мышцу, сустав или спинномозговой корешок. При поражении последнего развивается радикулопатия, встречающаяся в 5–7% случаев. Повреждение мышечного или суставного аппарата в структуре НБС составляет более 90% случаев, однако дифференцировка этих причин представляет значительные трудности вследствие их частой коморбидности, а поражение нескольких отделов скелетно-мышечной системы может приводить к более выраженным нарушениям биомеханики [4].

В последние десятилетия на первый план вышло изучение причин развития боли, связанных с мышцами, для обозначения которых стали использовать термины «мышечно-тонический синдром» и «миофасциальный синдром» [5]. При указанных синдромах в большинстве случаев можно выявить так называемые триггерные точки – спазмированные участки мышц или их сухожилия, при пальпации которых возникает боль [6]. В большинстве случаев источником боли служит непосредственно мышца или мышца является одним из ведущих компонентов болевого синдрома.

В настоящее время все большее внимание уделяется такому патологическому состоянию, как саркопения. Саркопения сопровождается уменьшением мышечной массы и, как следствие, мышечной силы. Распространенность саркопении в популяции по данным различных источников варьирует от 4,3 до 73,3% и зависит от возрастных критериев включения и особенностей исследуемых групп [7].

В патогенезе возникновения саркопении рассматриваются механизмы снижения регулирующего влияния гормональной системы организма в силу ее повреждения или развивающегося с возрастом дефицита половых гормонов (менопаузальные изменения у женщин; возрастной андрогенный дефицит у мужчин). Учитывая, что с возрастом гормональные изменения происходят у подавляющего числа людей, изучение их влияния на состояние мышечного корсета имеет большое значение. Интерес к саркопении

как к патологическому состоянию сформировался в 1989 г., с момента введения термина «саркопения» I. Rozenberg. В 1998 г. R. Baumgartner связал клинические проявления в виде падений и повышенного риска получения травм по мере увеличения возраста с саркопенией [8]. В 2010 г. Европейской рабочей группой по саркопении у пожилых людей (EWGSOP), Европейским обществом по клиническому питанию и обмену веществ (ESPEN-SIG) и Международной рабочей группой по саркопении (IWGS) были приняты окончательное на данный момент определение саркопении и методика ее диагностики. В 2016 г. саркопения была введена в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра как M62.84 [9]. В соответствии с рекомендациями Европейского консенсуса от 2010 г. саркопения определяется как состояние, характеризующееся прогрессирующей и генерализованной утратой мышечной массы и силы с повышением риска неблагоприятных событий, таких как ухудшение качества жизни, инвалидизация и смерть. Диагностическими критериями саркопении являются снижение мышечной массы, мышечной силы и мышечной функции [10]. Для определения массы скелетной мускулатуры используются антропометрия, биоимпедансный анализ, тотальное или частичное определение калия в обезжиренных мягких тканях и методы визуализации (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, двухфотонная рентгеновская абсорбциометрия). Для определения силы скелетной мускулатуры чаще используются динамометрия, определение степени сгибания/разгибания коленного сустава, пиковой скорости выдоха. С целью определения функциональных возможностей мышечной ткани в клинических исследованиях используется тест Short Physical Performance Battery (SPPB), тест на определение скорости ходьбы, тест «Подъем по лестнице», тест «Подняться и пройти». Кроме того, на начальном уровне обследования возможно использование опросников SarQol (Sarcopenia and Quality of Life – оценка качества жизни при саркопении) и SARC-F (Strength, Assistance with walking, Rise from a chair, Climb stairs and Falls – оценка силы, необходимости помощи при ходьбе, подъема со стула, подъема по лестнице и падений) [7].

В соответствии с современными представлениями выделяют первичную и вторичную саркопению. Первичная саркопения развивается в связи с увеличением возраста при отсутствии других провоцирующих факторов. В качестве одного из ведущих механизмов в данном случае рассматриваются денервация синапсов скелетных мышц, а также естественное снижение половых гормонов, инсулиноподобного фактора роста 1 и других агентов, регулирующих синтез белков мышц [11]. В последнее время изучается влияние генетических факторов в развитии саркопении. Обсуждается роль генов ACE (ангиотензинпревращающий фермент), ACTN3 (α -актинин 3), MSTN (миостатин), CNTF (цилиарный нейротрофический фактор), IGF1 (инсулиноподобный фактор роста 1), IL6 (интерлейкин-6) и VDR (рецептор витамина D) в механизмах реализации мышечной силы и объема мышцы [7]. Причинами вторичной саркопении считают хроническое воспаление, нарушение питания, сниженную физическую активность, первичное повреждение мышц, другие (неинволюционные) причины нарушения гормонального статуса. В зависимости от степени повреждения мышц в соответствии с рекомендациями EWGSOP предлагается выделять три стадии развития саркопении: пресаркопения, характеризующаяся уменьшением мышечной массы без изменения ее силы и функции; собственно саркопения, при которой наблюдаются уменьшение скелетной мышечной массы и снижение ее силы или функции; тяжелая форма саркопении, сопровождающаяся снижением всех трех параметров [12]. Поддержание мышечного корсета и его регенерация происходят за счет пролиферации миогенных стволовых кле-

ток (сателлитов). Особенностью данного типа клеток является их способность не только к мышечной, но и к жировой пролиферации. В серии исследований, проведенных в последние 10 лет, доказано, что при нарушении адаптации мышечной системы наблюдается тенденция к реализации стволовых клеток с развитием жировой инфильтрации мышц. Таким образом, постепенное уменьшение массы тела происходит за счет мускулатуры, а повышение – за счет жировых отложений на основе единого субстрата клеток-сателлитов, что усиливает нагрузку на сохраняющиеся мышечные волокна, обеспечивая последующее перерождение мышцы [13]. Возрастное снижение уровня половых гормонов, сопровождающееся нарушением адаптационных свойств мышечных волокон, способствует развитию процессов склерозирования и дегенерации мышечной ткани, которая в последующем становится источником боли. Так, при снижении уровня тестостерона, в среднем начиная с 30 лет, ежегодно мышечная масса уменьшается на 1%, а циклическое колебание уровня половых гормонов может приводить к изменению восприятия уровня боли [14–16]. Данный механизм, предположительно, связан со снижением способности к подавлению хронического воспаления. На биологических моделях было показано, что при кастрации крыс выявляется повышение уровня биологических маркеров воспаления в тканях – циклооксигеназы-2 и простагландина E_2 , содержание которых уменьшается после начала заместительной терапии тестостероном [17]. Кроме того, использование тестостерона у мужчин способно стимулировать восстановление мышечных волокон, что может создать новую терапевтическую стратегию при лечении боли в спине в условиях возрастного дефицита половых гормонов [18]. Длительное время считалось, что влияние гормональных изменений на процесс развития саркопении более выражено у женщин [19]. Тем не менее исследования последних лет показывают, что протекающий в более стертой форме возрастной дефицит тестостерона у мужчин оказывает не меньшее патологическое действие на мышечное волокно [20]. Саркопения, как и боль в спине, встречается у женщин несколько чаще, чем у мужчин.

По современным представлениям к лечению боли в спине необходимо подходить системно. Так, в соответствии с рекомендациями Российского общества изучения боли, подход к терапии НБС необходимо начинать с образовательной программы для пациента, включающей в себя разъяснение доброкачественности заболевания – класс (уровень) II (B) – и необходимости поддержания двигательной активности – класс (уровень) II (B). Для купирования боли препаратами выбора являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – класс (уровень) II (B), в абсолютном большинстве исследований доказавшие свою эффективность относительно плацебо, а также миорелаксанты – класс (уровень) III (C). По данным российского многоцентрового исследования НОТА (НПВП для Обезболивания: Терапевтический анализ) комбинация НПВП и миорелаксантов обеспечивает лучший терапевтический эффект [4]. Широко используются кинезиотерапия [21] и мануальная терапия [22]. Продолжаются исследования в отношении лечебной физкультуры или комплекса упражнений – класс (уровень) IV (D) [23, 24]. В большинстве случаев радикулопатии, характеризующейся наличием невропатической боли, применением консервативной терапии удается достичь существенного ослабления и регресса болевого синдрома. Как правило, применяются препараты из группы антидепрессантов или антиконвульсантов – класс (уровень) I (A). В случае резистентности боли в спине обсуждаются и иные методы лечения [24, 25].

Число «потребителей» НПВП очень велико и все время растет: на 2016 г. а нашей стране зарегистрированы 19,2 млн людей с болезнями костно-мышечной системы, большин-

ство из которых составляют больные остеоартритом и НБС. В 2017 г. в России продано 125 млн упаковок различных НПВП, среди которых 91,74 млн пришлось на таблетки и капсулы, а 22,67 млн – на инъекционные формы. Факторами, влияющими на эффективность обезболивающего лечения, являются пожилой возраст больного и избыточная масса тела, четкие признаки «воспалительной боли» [4]. Однако необходимо учитывать, что в современных реалиях доступности лекарственных препаратов из группы НПВП нередко отмечаются их бесконтрольный прием, а также использование без необходимых показаний. Так, по данным экологических исследований употребление обезболивающих во всем мире так велико, что метаболиты и, зачастую, непосредственно НПВП можно обнаружить в поверхностных слоях водоемов. На основании этого фактора была проведена серия исследований, выявляющая влияние экспозиции анальгетиков, в частности НПВП, на репродуктивную функцию биологических моделей, выявившая нарушение синтеза половых гормонов у исследуемых животных [26–29]. Имеющиеся данные по наблюдению уровня и функциональной активности половых гормонов на фоне применения НПВП у людей противоречивы. Часть исследований не выявляет изменений в связи с приемом НПВП [30], другие – констатируют нарушение синтеза тестостерона на фоне приема препаратов данной группы [31]. Помимо этого, серия исследований в области спортивной медицины, анализирувшая применение НПВП в качестве корректора мышечной боли после занятий спортом, показывает нарушение адаптивных механизмов мышц [32, 33].

Резюмируя изложенное, можно предположить, что саркопения в условиях возрастного дефицита половых гормонов и старения, возможно, выступает в качестве дополнительного фактора риска возникновения НБС. При получении доказательств в соответствующих исследованиях этот факт необходимо будет учитывать для определения терапевтической тактики ведения данной категории пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Парфенов В.А., Исайкин А.И. Боль в нижней части спины: мифы и реальность. М.: ИМА-ПРЕСС, 2016.
[Parfenov V.A., Isaikin A.I. Pain in the lower back: myths and reality. Moscow: IMA-PRESS, 2016 (in Russian).]
- Balagué F, Mannion AF, Pellisé F, Cedraschi C. Non-specific low back pain. *Lancet* 2012; 379: 482–91.
- Исайкин А.И., Кузнецов И.В., Кавелина А.В., Иванова М.А. Неспецифическая люмбагия: причины, клиника, диагностика, лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015; 7 (4): 101–9.
[Isaikin A.I., Kuznetsov I.V., Kavelina A.V., Ivanova M.A. Nespetsificheskaya liumbalgia: prichiny, klinika, diagnostika, lechenie. *Nevrologia, neiropsikhiatriia, psikhosomatika*. 2015; 7 (4): 101–9 (in Russian).]
- Каратеев А.Е., Погожева Е.Ю., Филатова Е.С. и др. Факторы, влияющие на результаты анальгетической терапии. Результаты Российского многоцентрового исследования НОТА (НПВП для обезболивания: терапевтический анализ). *Терапевтический архив*. 2018; 90 (6): 65–73.
[Karateev A.E., Pogozheva E.Yu., Filatova E.S. et al. Faktory, vliyayushchie na rezul'taty anal'geticheskoi terapii. Rezul'taty Rossiiskogo mnogotsentrovogo issledovaniia NOTA (NPVP dlia obezbolivaniia: terapevticheskii analiz). *Therapeutic Archive*. 2018; 90 (6): 65–73 (in Russian).]
- Исайкин А.И., Шевцова Г.Е., Рожков Д.О. и др. Роль мышечного фактора в развитии поясничной боли. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017; 9 (2): 95–101.
- Парфенов В.А. Причины, диагностика и лечение боли в нижней части спины. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2009; 1: 19–22.
[Parfenov V.A. Prichiny, diagnostika i lechenie boli v nizhnei chasti spiny. *Nevrologia, neiropsikhiatriia, psikhosomatika*. 2009; 1: 19–22 (in Russian).]
- Мокрышева Н.Г., Крупинова Ю.А., Володичева В.Л. и др. Саркопения глазами эндокринолога. Ожирение и метаболизм. 2018; 15 (3): 21–7.
[Mokrysheva N.G., Krupinova Yu.A., Volodicheva V.L. et al. Sarkopeniya glazami endokrinologa. *Ozhirenie i metabolismm*. 2018; 15 (3): 21–7 (in Russian).]
- Давузов Р.Р., Какеев Б.А., Сабиров И.С. и др. Саркопенический синдром: современный взгляд на проблему (обзор литературы). *Вестн. КРСУ*. 2018; 18 (2): 104–8.
[Davuzov R.R., Kakeev B.A., Sabirov I.S. et al. Sarkopenicheskiy sindrom: sovremenniy vzgliad na problemu (obzor literatury). *Vestn. KRSU*. 2018; 18 (2): 104–8 (in Russian).]

9. Шостак Н.А., Мурадянц А.А., Кондрашов А.А. Саркопения и перекрестные синдромы – значение в клинической практике. Клинист. 2016; 10 (3): 10–4.
[Shostak N.A., Muradiants A.A., Kondrashov A.A. Sarkopeniia i perekrestnye sindromy – znachenie v klinicheskoi praktike. Klinitsist. 2016; 10 (3): 10–4 (in Russian).]
10. Белая Ж.Е. Саркопения: современные подходы к диагностике и лечению. Эффективная фармакотерапия. 2014; 46: 42–9.
[Belaia Zh.E. Sarkopeniia: sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniiu. Effektivnaia farmakoterapiia. 2014; 46: 42–9 (in Russian).]
11. Поворозняк В.В., Дзерович Н.И. Саркопения и Возраст: обзор литературы и результаты собственных исследований. Боль. Суставы. Позвоночник. 2012; 3 (7): 7–13.
[Povorozniuk V.V., Dzerovich N.I. Sarkopeniia i Vozrast: obzor literatury i rezul'taty sobstvennykh issledovaniy. Bol'. Sustavy. Pozvonochnik. 2012; 3 (7): 7–13 (in Russian).]
12. Чалая В.А., Сеитмететова С.А. Возрастные изменения мышечной ткани Саркопения. Междунар. студ. науч. вестн. 2019; 1.
[Chalaia V.A., Seitmetetova S.A. Vozrastnye izmeneniia myshechnoi tkani Sarkopeniia. Mezhdunar. stud. nauch. vestn. 2019; 1. (in Russian).]
13. Радченко В.А., Дедух Н.В., Ашукина Н.А., Скиданов А.Г. Структурные особенности паравerteбральных мышц в норме и при дегенеративных заболеваниях поясничного отдела позвоночника (обзор литературы). Ортопедия, травматология и протезирование. 2014; 4: 122–7.
[Radchenko V.A., Dedukh N.V., Ashukina N.A., Skidanov A.G. Strukturnye osobennosti paravertebral'nykh myshts v norme i pri degenerativnykh zabolevaniakh poiasnichnogo otdela pozvonochnika (obzor literatury). Ortopediia, travmatologiya i protezirovaniye. 2014; 4: 122–7 (in Russian).]
14. Ильясов Р.Р., Калинин С.Ю., Данилов А.Б. Роль половых гормонов в восприятии боли. Manage pain. 2015; 2.
[Iliasov R.R., Kalinchenko S.Yu., Danilov A.B. Rol' polovykh gormonov v vospriatii boli. Manage pain. 2015; 2 (in Russian).]
15. Marjolein de Kruijff, Lisette Stolka, M. Carola Zillikens. Lower sex hormone levels are associated with more chronic musculoskeletal pain in community-dwelling elderly women. PAIN 2016; 157: 1425–31.
16. Balter JE, Molner JL. Mechanical Pain Sensitivity and the Severity of Chronic Neck Pain and Disability Are Not Modulated Across the Menstrual Cycle. J Pain 2013; 14 (11): 1450–9.
17. Hideaki Ito, Dong Wang, Xinmin Zha. Castration increases PGE2 release from the bladder epithelium in male rats. Life Sci 2018; 193: 252–6.
18. Buvat J, Maggi M, Guay A, Torres LO. Testosterone deficiency in men: Systematic review and standard operating procedures for diagnosis and treatment. J Sex Med 2013; 10: 245–84.
19. Yi Xiang J. Wang, Menopause as a potential cause for higher prevalence of low back pain in women than in age-matched men. J Orthop Translation 2017; 8: 1–4.
20. Myung Jun Shin, Yun Kyung Jeon, In Joo Kim. Testosterone and Sarcopenia. World J Mens Health 2018; 36 (3): 192–8.
21. Аверченкова А.А., Парфенов В.А. Хроническая боль в нижней части спины (люмбагия) у пожилых. Клиническая геронтология. 2015; 21 (7–8): 3–9.
[Averchenkova A.A., Parfenov V.A. Khronicheskaya bol' v nizhnei chasti spiny (liumbalgia) u pozhi-lykh. Klin. gerontologiya. 2015; 21 (7–8): 3–9 (in Russian).]
22. Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. и др. Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018; 10 (2): 4–11.
[Parfenov V.A., Iakhno N.N., Kukushkin M.L. et al. Ostraya nespetsificheskaya (skeletno-myshechnaya) poiasnichnaya bol'. Rekomendatsii Rossiiskogo obshchestva po izucheniiu boli (ROIB). Nevrologiya, neiropsikhiatriia, psikhosomatika. 2018; 10 (2): 4–11 (in Russian).]
23. Lizier DT, Perez MV, Sakata RK. Exercises for Nonspecific Low Back Pain Treatment. Revista Brasileira de Anestesiologia 2012; 62 (6): 838–46.
24. Emmanuel Gomes Ciolac, Jose Messias Rodrigues-da-Silva. Resistance Training as a Tool for Preventing and Treating Musculoskeletal Disorders. Sports Med 2016; 46 (9): 1239–48.
25. Зайченко А.В., Баринов А.Н., Махинов К.А., Брюханова Т.А. Лечение боли в спине, рефрактерной к нестероидным противовоспалительным средствам. МС. 2013; 12: 89–96.
[Zaichenko A.V., Barinov A.N., Makhinov K.A., Briukhanova T.A. Lechenie boli v spine, refrakternoi k nesteroidnym protivovospalitel'nym sredstvam. MS. 2013; 12: 89–96 (in Russian).]
26. Efoa NJ, Kleiner W, Kloas W, Hoffmann F. Diclofenac can exhibit estrogenic modes of action in male Xenopus laevis, and affects the hypothalamus-pituitary-gonad axis and mating vocalizations, Chemosphere 2017; 173: 69–77.
27. Kyunghee Ji, Xiaoshan Liua, Saeram Lee et al. Effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on hormones and genes of the hypothalamic-pituitary-gonad axis, and reproduction of zebrafish. J Hazardous Materials 2013; 254–5, 242–51.
28. Kyunghee Kwak, Kyunghee Ji, Younglim Kho et al. Chronic toxicity and endocrine disruption of naproxen in freshwater waterfleas and fish, and steroidogenic alteration using H295R cell assay. Chemosphere 2018; 204: 156–62.
29. Rossitto M, Marchie C, Pruvost A et al. Intergenerational effects on mouse sperm quality after in utero exposure to acetaminophen and ibuprofen. FASEB J 2019; 33 (1): 339–57.
30. Hoyer BB, Ramlau-Hansen CH, Bonde JP et al. Use of nonprescription analgesics and male reproductive function. Reprod Toxicol 2017; 74: 70–6.
31. Kristensen DM, Desdoits-Lethimonier C, Mackey AL et al. Ibuprofen alters human testicular physiology to produce a state of compensated hypogonadism. Proc Natl Acad Sci USA 2018; 115 (4): 715–24.
32. Lilja M, Mandic M, Apro W et al. High doses of anti-inflammatory drugs compromise muscle strength and hypertrophic adaptations to resistance training in young adults. Acta Physiol (Oxf) 2018; 222 (2).
33. Schoenfeld BJ. The Use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs for Exercise-Induced Muscle Damage Implications for Skeletal Muscle Development. Sports Med 2012; 42 (12): 1017–28.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Воскресенская Ольга Николаевна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: vos-olga@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7330-633X>

Туряница Денис Олегович – аспирант каф. нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: runeurologist@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8380-9686>

Olga N. Voskresenskaya – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: vos-olga@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7330-633X>

Denis O. Turyanitsa – Graduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: runeurologist@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8380-9686>

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.09.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 31.10.2019

Боль в спине при дегенеративных изменениях позвоночника

М.Ю. Максимова[✉], Е.В. Герасимова, Я.А. Котляр

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия
✉ncnmaximova@mail.ru

Аннотация

Боль в спине при дегенеративных изменениях позвоночника – одна из наиболее частых причин обращения пациентов за медицинской помощью. Источником болевого синдрома могут быть изменения межпозвонковых дисков, суставов, связочного аппарата, мышц. Часто патогенетической основой боли является компрессия спинномозговых корешков, спинного мозга. Большое количество научных работ посвящено изучению патофизиологических основ возникновения болевого синдрома на фоне их механического сдавления. Однако нарушение кровоснабжения спинного мозга может быть самостоятельной причиной возникновения боли. Поэтому нельзя отрицать необходимость назначения сосудистой терапии, улучшающей микроциркуляцию и кровообращение, при хроническом болевом синдроме. В статье рассмотрены возможные патофизиологические механизмы, лежащие в основе болевого синдрома при дегенеративных изменениях позвоночника.

Ключевые слова: дегенеративные изменения позвоночника, боль в спине, патофизиологические механизмы боли, ишемия спинного мозга.

Для цитирования: Максимова М.Ю., Герасимова Е.В., Котляр Я.А. Боль в спине при дегенеративных изменениях позвоночника. Consilium Medicum. 2019; 21 (9): 85–90. DOI: 10.26442/20751753.2019.9.190588

Review

Back pain associated with degenerative spine disease

Marina Yu. Maksimova[✉], Elizaveta V. Gerasimova, Yana A. Kotlyar

Research Center of Neurology, Moscow, Russia
✉ncnmaximova@mail.ru

Abstract

Back pain associated with degenerative spine disease is one of the most common reason for seeking medical attention. Pain syndrome in degenerative spine disease may originate from various damaged structures, such as intervertebral disc, joints, ligaments or muscles. Compression of nerve roots or spinal cord commonly can be pathogenetic sources of pain. A large number of scientific studies are focused on researching pathophysiological sources of compression pain syndrome. However, impaired blood flow to the spinal cord can cause pain by itself. Therefore, it is important to administer vascular therapy improving microcirculation and blood flow to control chronic pain. In this article summarizes possible pathophysiological mechanisms of pain in degenerative spine disease.

Key words: degenerative spine disease, back pain, pathophysiological mechanisms of pain, spinal cord ischemia.

For citation: Maksimova M.Yu., Gerasimova E.V., Kotlyar Ya.A. Back pain associated with degenerative spine disease. Consilium Medicum. 2019; 21 (9): 85–90. DOI: 10.26442/20751753.2019.9.190588

Введение

Дегенеративные изменения позвоночника продолжают занимать лидирующие позиции в списке наиболее частых причин боли в спине [1]. Острая боль в спине разной интенсивности отмечается у 80–100% населения [2]. От 25 до 60% населения испытывают в течение жизни повторные приступы боли в шейном отделе позвоночника и пояснично-крестцовой области длительностью 3 дня и более [3]. По мнению некоторых авторов, в большинстве случаев боль в спине рассматривается как неспецифическая, т.е. возникающая под действием неустановленной причины [4]. Однако такая теория ошибочна, так как наиболее частыми причинами боли в спине становятся локальное мышечно-тоническое напряжение и патология суставов и связочного аппарата позвоночника [5]. Одним из механизмов развития болевого синдрома при дегенеративных изменениях позвоночника, помимо механической компрессии спинномозговых корешков и спинного мозга, является сдавление питающих его сосудов.

Радикулоишемия

Причины болевого синдрома в области спины отличаются значительным разнообразием. Но более всего распространены нарушения, связанные с дегенеративными изменениями в телах позвонков, дисках, связочном аппарате и суставах позвоночника. Дегенеративные изменения позвоночника рассматриваются как патологический процесс, включающий вначале изменение желатинозного ядра межпозвонкового диска (остеохондроз), затем связочного аппарата (спондилез) и, наконец, суставов (артроз).

Одной из причин компрессионной радикулопатии является стеноз позвоночного канала. Приобретенный сте-

ноз позвоночного канала – следствие спондилолистеза или дегенеративного изменения межпозвонковых дисков, сопровождающегося протрузией дисков, образованием остеофитов, гипертрофией связок, артрозом фасеточных суставов. Взаимосвязь корешкового синдрома с сужением позвоночного канала наблюдается в 90% случаев болевого синдрома в пояснично-крестцовой области и в 70% случаев шейной компрессионной радикулопатии [6, 7]. Прямой зависимости между сужением позвоночного канала и появлением признаков компрессии корешков нет, однако вероятность их сдавления тем больше, чем более значительна величина грыжи диска и чем меньше переднезадний диаметр центрального и латерального позвоночного каналов. Возможно, что для возникновения болевых ощущений недостаточно изолированного сдавления спинномозговых корешков, а необходимо также развитие ишемии.

От каждого сегмента спинного мозга отходят по две пары спинномозговых корешков: передний (двигательный) и задний (чувствительный). Передний и задний корешки у внутреннего края межпозвонкового отверстия сближаются, сливаются друг с другом и образуют спинномозговой нерв. В области межпозвонкового отверстия корешки соединяются, образуя ствол спинномозгового нерва, который выходит из межпозвонкового отверстия. В области заднего корешка располагается спинномозговой узел, который образован телами чувствительных, в том числе ноцицептивных нейронов.

В центре позвонка между телом и дугой располагается позвоночное отверстие. На позвоночнике эти отверстия, продолжаясь одно в другое, образуют позвоночный канал (canalis vertebralis). В нем располагается спинной мозг с оболочками, которые заполняют позвоночный канал на

30–50% [8], в оставшемся пространстве находятся жировая ткань и сосуды.

Приток артериальной крови к нервным корешкам обеспечивается из двух источников. Радикуломедуллярные артерии, отходящие от сегментарных артерий, снабжают дистальные 2/3 корешка, а радикуломедуллярные артерии, отходящие от артериальной сети спинного мозга (*vasa corona*), снабжают оставшуюся 1/3 корешка [8]. Кроме того, спинномозговые корешки получают питательные вещества из окружающей цереброспинальной жидкости [9]. Спинномозговой узел получает питательные вещества только из артериальной сети [10], образованной множеством мелких артериол, отходящих от радикуломедуллярной артерии [8]. По сравнению с нервным корешком спинномозговой узел имеет более интенсивное кровоснабжение [10], которое обусловлено прежде всего клеточными элементами, находящимися в спинномозговом узле [8]. Кроме того, в отличие от спинномозговых нервов, в области спинномозговых узлов отсутствует развитый гемато-невральный барьер [11]. Такие особенности строения делают спинномозговой узел чувствительным к ишемии и метаболическим нарушениям [12].

От радикуломедуллярных вен кровь отводится во внутренние позвоночные венозные сплетения; от последних кровь оттекает по межпозвоночным венам на шее в позвоночные и глубокие шейные, в грудном и поясничном отделах – в задние межреберные и поясничные [8]. Прорывая дубликатуру твердой мозговой оболочки в области межпозвоночного отверстия, вены оказываются лишены внутреннего слоя, и их стенка, по сути, состоит из твердой мозговой оболочки, и только по выходу из оболочки стенка вен приобретает нормальное трехслойное строение. Более тонкая стенка вен, обеспечивающих венозный отток из позвоночного канала, делает их чувствительными к компрессии.

Причинами болевого синдрома при компрессионной радикулопатии являются не только механическое сдавление, но и ишемия, асептическое воспаление, отек и демиелинизация спинномозговых корешков.

Возможную роль ишемии в развитии корешкового болевого синдрома доказывает отсутствие корреляции между величиной грыжи межпозвоночного диска и интенсивностью болевого синдрома, а также развитие болевого синдрома при отсутствии сдавления мозговых оболочек и спинномозговых корешков по данным нейровизуализации [13, 14].

Наиболее вероятно, что воспалительная реакция носит «иммунный» характер и развивается в ответ на повреждение межпозвоночного диска и сдавление спинномозгового корешка [15]. Это подтверждается исследованиями на животных, в которых при искусственном перемещении аутологичного пульпозного ядра в область заднего корешка наблюдался значительно выраженный болевой синдром [9]. В ряде исследований отмечено также снижение кровотока в области спинномозгового узла [14]. В ответ на раздражение пульпозным ядром глиальные клетки в спинномозговом узле и другие иммунные клетки начинают продуцировать медиаторы воспаления [16, 17]. Основная роль в развитии воспалительной реакции принадлежит цитокинам, в частности интерлейкину (ИЛ)-1 β , ИЛ-6 и фактору некроза опухоли- α (ФНО- α). Помимо участия в развитии асептического воспаления цитокины оказывают разрушающее действие на окружающие ткани, а также взаимодействуют с первичными раздражителями, усиливая болевой синдром [18]. В результате воспалительных изменений повышается проницаемость капилляров и развивается отек. Увеличение количества жидкости в периневральном пространстве повышает давление в латеральном позвоночном канале, в результате чего возникает дополнительная компрессия нервных волокон, периневральной соединительной ткани и сосудов («компармент-син-

дром») [19]. При этом выход компонентов плазмы раздражает ноцицептивные окончания, которые содержат вазоактивные нейротрансмиттеры, включающие кальцитонин-ген-родственный пептид и вещество Р [20]. Эти нейропептиды вызывают вазодилатацию и увеличивают проницаемость сосудистой стенки для плазменных альбуминов, способствуя развитию отека и ишемии [21]. Асептическое воспаление как результат процесса локального высвобождения из периферических нервных окончаний вазоактивных нейропептидов является значимым для сенситизации нервных окончаний и формирования деафферентационной боли.

Помимо механической компрессии спинномозговых корешков, узлов и нервов структурные изменения позвоночника могут вызывать сдавление сосудов микроциркуляторного русла, способствуя развитию ишемии корешков [10]. Уменьшение кровоснабжения корешков приводит к распаду миелиновой оболочки (демиелинизации) нервных волокон, нарушению аксоплазматического транспорта, аксонопатии [22]. Повреждение нервных волокон сопровождается макрофагальной инфильтрацией и активацией микроглии в области спинномозгового узла. Результатом этих процессов являются выделение иммунокомпетентными клетками воспалительных медиаторов, возбуждение ноцицептивных окончаний, а также возникновение асептической воспалительной реакции и отека [10, 23]. То, что недостаточность кровотока может быть причиной возникновения отека, показывают исследования на периферических нервах [24]. Перевязка питающего нерв сосуда на 8 ч и более вызывает нарушение гемато-неврального барьера и выход плазмы за пределы сосудистого русла. При сочетании ишемии и механической компрессии эти нарушения возникают в течение 2–4 ч.

Роль в усилении, поддержании и хронизации боли может принадлежать структурным изменениям в области заднего рога [25]. На животных моделях показано увеличение клеточной микроглии в заднем роге спинного мозга в ответ на повреждение спинномозгового узла [26]. Выделение иммунными клетками ноцицептивных медиаторов активирует чувствительные нейроны задних рогов спинного мозга и вызывает центральную сенситизацию [9].

Однако в настоящее время сдавление радикуломедуллярных артерий не рассматривается как основная причина микроциркуляторных нарушений. К структурным и функциональным особенностям радикуломедуллярных артерий следует отнести толстые эластические стенки, устойчивые к сдавлению, компенсаторное регулирование кровообращения вслед за временной ишемией [22, 27, 28]. Экспериментально доказано, что недостаточность артериального кровоснабжения корешка в области межпозвоночного отверстия или позвоночного канала в меньшей степени вызывает метаболические нарушения в нервной ткани, чем компрессия венозного русла.

Основная причина микроциркуляторных нарушений при дегенеративных изменениях позвоночника – нарушение оттока венозной крови. Исследования J. Hoyland и соавт. [29] показали, что наиболее тяжелые повреждения нервной ткани связаны с увеличением кровенаполнения в венах. Сдавление вен вызывает увеличение внутрисосудистого давления. Увеличение внутрисосудистого давления на 10–15 мм рт. ст. в значительной степени нарушает отток венозной крови, а увеличение его на 50 мм рт. ст. приводит к замедлению кровотока и венозной гиперемии [26]. При венозной гиперемии линейная и объемная скорость кровотока уменьшается в венах и капиллярах, в них значительно повышается внутрисосудистое давление, что способствует расширению их просвета. Увеличение давления в венах и уменьшение артериовенозного перепада давления приводят сначала к недостаточному току крови из ар-

териол в вены, а затем и к стазу крови в венах и капиллярах. Повышение внутрисосудистого давления, увеличение проницаемости сосудистых стенок, в свою очередь, способствует выходу компонентов плазмы из сосудистого русла, возникновению отека, воспалительной реакции и очаговой демиелинизации нервной ткани с развитием болевого синдрома [22, 29].

Основное клиническое проявление стеноза позвоночного канала на уровне L4–L5 – нейрогенная перемежающаяся хромота, которая выражается в появлении при ходьбе или длительном стоянии боли, слабости, чувствительных нарушений в одной или обеих ногах, которые уменьшаются в течение нескольких минут, если пациент наклонится вперед или сядет [30]. В основе заболевания лежит ишемия спинномозговых корешков, которая усиливается при физической нагрузке. К. Takahashi и соавт. [31] установили, что у пациентов со стенозом позвоночного канала уровень давления внутри дурального мешка в положении сгибания колеблется от 15 до 18 мм рт. ст., в выпрямленном положении давление увеличивается до 80–100 мм рт. ст. и продолжает повышаться во время ходьбы, в то время как при прекращении физической нагрузки быстро уменьшается. Таким образом, в области стеноза позвоночного канала увеличение давления внутри дурального мешка приводит к сдавлению пояснично-крестцового сплетения и радикуломиеллярных вен [22, 29, 32]. Кроме того, при повышении давления в позвоночном канале происходит нарушение транспорта питательных веществ из цереброспинальной жидкости в спинномозговые корешки.

Нарушение микроциркуляции сопровождается уменьшением доставки и отдачи кислорода тканям. Развивающаяся гипоксия является причиной метаболического ацидоза, который в конечном итоге приводит к ишемии в спинномозговых корешках. Кроме того, ацидоз активирует кислочувствительные ионные каналы 3-го типа (ASIC-3), представленные в ноцицепторах спинномозговых узлов [33], с чем связано возникновение потенциала действия в нейронах болевой чувствительности [34]. Повреждение нервных клеток способствует высвобождению аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ), которая связывается со специфическими пуриновыми рецепторами (P2X3), экспрессируемыми на поверхности первичных афферентов. Это приводит к возникновению потенциала действия в ноцицептивных волокнах и появлению болевого ощущения [35]. Кроме того, АТФ активирует ацидоз, ASIC-3 и, как следствие, усиливает боль [9]. В области повреждения спинномозговых узлов и нервных волокон появляются участки патологической импульсации – спонтанной эктопической активности. Увеличение количества потенциалзависимых натриевых каналов на мембране нервных волокон приводит к чрезмерному поступлению ионов Na^+ внутрь аксона, вследствие чего и возникает эктопический разряд. Как правило, изменение структуры и количества натриевых каналов на мембране нервных волокон регистрируется в участках повреждения миелина, а также в нервных клетках спинномозговых узлов, связанных с поврежденными аксонами. Эктопические разряды, возникающие в этих участках, могут возбуждать соседние волокна, вызывая перекрестное (эфпатическое) возбуждение и усиливая афферентный ноцицептивный поток. Клинически это проявляется простреливающей или постоянной болью, парестезиями в области соответствующего дерматомата [36].

Исследования на животных свидетельствуют об участии симпатических нервных волокон в развитии нейропатической боли. В норме симпатические волокна отделены от чувствительных, однако при травматизации и демиелинизации происходят проникновение симпатических волокон в область спинномозгового узла и разрастание их вокруг нейронов [37]. Симпатический спрутинг происходит в

спинномозговых узлах как на ипсилатеральной, так и контралатеральной стороне [38]. Высвобождаемые из симпатических волокон катехоламины, с одной стороны, усиливают ноцицептивные импульсы и болевые реакции [39], а с другой – вызывают вазоспазм, усугубляя ишемические нарушения [10].

Хроническое нарушение микроциркуляции так же, как и длительное асептическое воспаление в области позвоночного канала, приводит к инфильтрации и разрастанию соединительной ткани [40]. В результате нарушается подвижность корешков [41], что приводит к их перерастяжению, деформации мембраны нервных волокон и активации механочувствительных каналов ноцицептивных афферентов, которые потенцируют передачу болевых сигналов [9, 29].

Миелопатия

Дегенеративные изменения позвоночника – одна из наиболее частых причин миелопатии у пациентов среднего и пожилого возраста [42]. Чаще всего в патологический процесс вовлечены сегменты шейного отдела спинного мозга [43]. Непосредственной причиной образования очага миелопатии является сдавление спинного мозга грыжей диска или задними остеофитами тел позвонков. Определенную роль играют сдавление спинальных сосудов, врожденный стеноз позвоночного канала, гипертрофия желтой связки, нестабильность позвоночного сегмента [42].

Патогенез миелопатии не исчерпывается только механической компрессией спинного мозга. Не меньшее значение имеет сдавление и/или рефлекторные изменения питающих его сосудов, т.е. хроническая ишемия спинного мозга [44, 45]. Выявление при гистологическом исследовании фиброза и гиалиноза в интрамиеллярных артериях, а также относительно малый эффект декомпрессивной ламинэктомии позволяют считать, что симптомы дискогенной миелопатии обусловлены патологией артерий спинного мозга. Миелопатия может также развиваться остро в результате гиперэкстензионной травмы (например, при падении лицом вниз). Если при этом у больного имеется врожденный или обусловленный остеохондрозом стеноз позвоночного канала, может произойти преходящее ущемление спинного мозга.

Роль венозной патологии в развитии миелопатии изучена недостаточно. В основном деструктивные изменения в спинном мозге, связанные с нарушением венозного кровообращения, описываются при врожденной патологии венозных сплетений, артериовенозных мальформациях, артериовенозных фистулах, при сопутствующем тромбозе вен нижних конечностей и нижней полой вены [46], а также в случаях паранеопластического процесса [47]. В небольшом количестве клинических наблюдений [48–50] описана венозная миелопатия при дегенеративных изменениях позвоночника. Таким образом, при развитии миелопатии нельзя отрицать роль нарушения венозного кровообращения, однако основным фактором является ишемия спинного мозга.

В большинстве случаев дискогенная миелопатия развивается в возрасте от 40 до 60 лет. Чаще болеют мужчины. Наиболее характерное течение заболевания – медленное нарастание симптомов на протяжении многих месяцев или лет. В типичных случаях дискогенная миелопатия проявляется в основном симптомами компрессии двигательных структур спинного мозга. Степень парезов обычно невелика, однако нередко случаи тяжелых тетрапарезов или парапарезов.

При шейной миелопатии отмечается комбинированный спастико-атрофический парез рук, сочетающийся со спастическим парезом ног. Такой симптомокомплекс, напоминающий боковой амиотрофический склероз, наблюдается у 1/2 больных. Реже отмечается периферический па-

рез рук с нижним спастическим парезом либо изолированный спастический тетра- или парализ. Атрофии мышц рук могут сопутствовать фасцикуляции.

Наиболее постоянный признак шейной миелопатии – пирамидная симптоматика (например, повышение сухожильных рефлексов, патологические рефлексы). Нарушение тазовых функций (императивные позывы на мочеиспускание) встречается редко. Нарушение поверхностной чувствительности, как правило, весьма незначительно. Непостоянны и расстройства глубокой чувствительности. Более частым симптомом нарушения чувствительности являются парестезии в кистях.

Частота болевого синдрома составляет от 18,7 до 55,3% [51, 52]. Механизм формирования боли при ишемии спинного мозга до конца не ясен. Основные патологические изменения касаются заднего рога, где локализуются вторые нейроны поверхностной чувствительности. Нейропатическая боль при экспериментальной ишемии спинного мозга обусловлена повышением чувствительности и избыточной активностью нейронов (WRD), залегающих в V пластине заднего рога [53]. Гипервозбудимость нейронов в задних рогах спинного мозга приводит к активации их обычными по интенсивности температурными, механическими и химическими стимулами, передающимися Аβ-, Аδ- и С-волоками [54], и возникновению аномального ответа при низкопороговой или неболевой стимуляции афферентных волокон [55]. Основная роль в возникновении гиперактивности нейронов WRD принадлежит дисбалансу γ-аминомасляной кислоты (ГАМК) в области ишемии [55]. Экспериментально доказано, что нейропатический болевой синдром, вызванный ишемией спинного мозга, уменьшается при введении агониста ГАМК баклофена. По всей видимости, при компрессионной миелопатии возникает недостаток тормозных влияний на клетки заднего рога.

Дисбаланс между возбуждающими и тормозными ноцицептивными системами может быть вызван повышенным выделением цитокинов при ишемии [56]. Хроническая компрессия спинного мозга вызывает активацию клеток микроглии [57], что в сочетании с нарушением гематоэнцефалического барьера [58] приводит к миграции нейтрофилов и макрофагов в область ишемии [59]. Активированные иммунокомпетентные клетки вырабатывают воспалительные цитокины (ИЛ-1β, ИЛ-6 и ФНО-α). Выделение нейромедиаторов оказывает вторичное повреждающее действие на нейроны и олигодендроциты в области очага миелопатии [60], а также потенцирует высвобождение глутамата и ингибирует выработку ГАМК и глицина клетками заднего рога [61]. Эти процессы обуславливают гиперактивность клеток заднего рога и развитие болевого синдрома с последующей центральной сенситизацией [54].

Гибель олигодендроцитов спинного мозга в результате недостаточного кровоснабжения вызывает демиелинизацию нервных волокон.

Признаком вовлечения в патологический процесс задних столбов спинного мозга служит симптом Лермитта: ощущение прохождения электрического тока вдоль позвоночника с иррадиацией в руки и ноги, возникающее вслед за резким наклоном головы. При обратном симптоме Лермитта неприятные ощущения возникают при запрокидывании головы. Хотя данный феномен более характерен для рассеянного склероза, в научной литературе описаны случаи выявления симптома Лермитта и его «обратного эквивалента» при различных состояниях, включая шейную, грудную миелопатию на фоне дегенеративных изменений позвоночника [62–64]. Патогенез симптома Лермитта до конца не ясен. Предполагается, что движения головы вызывают механическое раздражение поврежденных, лишенных миелина аксонов вследствие их растяжения и деформации клеточных мембран [62].

Лечение

Основными задачами лечения пациентов с болевым синдромом при дегенеративных изменениях позвоночника являются купирование боли, профилактика обострений, рецидивов болевого синдрома.

Первой линией терапии боли в спине являются лечебная физкультура, модификация образа жизни, а также продолжение темпа обычной физической активности (насколько это возможно). Доказана эффективность образовательных программ, биопсихосоциальной реабилитации. Могут использоваться мануальная терапия и массаж. Спорным остается вопрос об эффективности интервенционных методов лечения (локальных инъекций и денервационных методик) и малоинвазивных вмешательств. Хирургическое лечение применяется при дискорадикулярном конфликте, стенозе позвоночного канала, нестабильности позвоночно-двигательного сегмента, фасеточном болевом синдроме в случаях неэффективности консервативного лечения и нарастании неврологических нарушений.

Хроническая люмбагия/люмбоишиалгия – сложная терапевтическая проблема, требующая индивидуализированного подхода. Медикаментозная терапия (анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты, миорелаксанты, противосудорожные средства) показана лишь при обострении. Основная цель лечения при хронической боли состоит не в купировании боли, а в ее снижении на 50%.

Поскольку дегенеративные изменения позвоночника помимо механической компрессии спинного мозга вызывают сдавление питающих его сосудов, в качестве одного из компонентов комплексной терапии могут быть использованы препараты, препятствующие активации и агрегации тромбоцитов и улучшающие микроциркуляцию. Препаратом выбора является дипиридамолом (Курантил®), механизм действия которого связан с подавлением тромбоцитарной фосфодиэстеразы и аденозиндезаминазы, увеличением циклического аденозинмонофосфата и циклического гуанозинмонофосфата в тромбоцитах и сосудистой стенке, снижением агрегации тромбоцитов и усилением сосудорасширяющего эффекта оксида азота и простациклина. Дипиридамолом рекомендуется назначать в дозе 75 мг 3 раза в день в течение 2 мес.

Заключение

Нарушение кровоснабжения спинного мозга вследствие дегенеративных изменений позвоночника может быть самостоятельной причиной развития ноцицептивной боли, наряду с механической компрессией спинного мозга. Повреждение ноцицептивных структур в дегенерированном межпозвоночном диске или в результате компрессии спинномозгового корешка с развитием периферической и центральной сенсibilизации вызывает нейропатический болевой синдром. Если при миелопатии показано хирургическое лечение [65], то основным методом лечения хронической люмбоишиалгии является применение не только нестероидных противовоспалительных препаратов и противосудорожных средств, но и препаратов, улучшающих микроциркуляцию.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017; 16; 390 (10100): 1211–59. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2. PMID: 28919117

2. Balagué F, Mannion AF, Pellisé F, Cedraschi C. Non-specific low back pain. *Lancet* 2012; 4: 379 (9814): 482–91. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60610-7. PMID: 21982256
3. Manchikanti L, Singh V, Falco FJ et al. Epidemiology of low back pain in adults. *Neuromodulation* 2014; 17 (Suppl. 2): 3–10. DOI: 10.1111/ner.12018. PMID: 25395111
4. Braun J, Baraliakos X, Regel A, Kiltz U. Assessment of spinal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2014; 28 (6): 875–87. DOI: 10.1016/j.berh.2015.04.031. PMID: 26096091
5. Allegri M, Montella S, Salici F et al. Mechanisms of low back pain: a guide for diagnosis and therapy. *F1000Res* 2016; 5 (F1000 Faculty Rev): 1530. DOI: 10.12688/f1000research.8105.2. PMID: 27408698
6. Minkalis AL, Vining RD. What is the pain source? A case report of a patient with low back pain and bilateral hip osteonecrosis. *J Can Chiropr Assoc* 2015; 59 (3): 300–10. PMID: 26500365
7. Lorenzo A, Schildt P, Lorenzo M et al. Acute low back pain management in primary care: a simulated patient approach. *Fam Pract* 2015; 32 (4): 436–41. DOI: 10.1093/fampra/cmv030. PMID: 26060210
8. Gilchrist RV, Slipman CW, Bhagia SM. Anatomy of the intervertebral foramen. *Pain Physician* 2002; 5 (4): 372–8. PMID: 16886015
9. Lin JH, Chiang YH, Chen CC. Lumbar radiculopathy and its neurobiological basis. *World J Anesthesiol* 2014; 3 (2): 162–73. DOI: 10.5313/wja.v3.i2.162
10. Kobayashi S, Mwaka ES, Baba H. Microvascular system of the lumbar dorsal root ganglia in rats. Part II: neurogenic control of intraganglionic blood flow. *J Neurosurg Spine* 2010; 12 (2): 203–9. DOI: 10.3171/2009.8.SPINE08895. PMID: 20121357
11. Sapunar D, Kostic S, Banozic A, Puljak L. Dorsal root ganglion – a potential new therapeutic target for neuropathic pain. *J Pain Res* 2012; 5: 31–8. DOI: 10.2147/JPR.S26603. PMID: 22375099
12. Kobayashi S, Mwaka ES, Baba H et al. Microvascular system of the lumbar dorsal root ganglia in rats. Part I: a 3D analysis with scanning electron microscopy of vascular corrosion casts. *J Neurosurg Spine* 2010; 12 (2): 197–202. DOI: 10.3171/2009.6.SPINE08894. PMID: 20121356
13. Guo W, Zhao P, Zhou W et al. Correlation studies between MRI and the symptom scores of patients with LDH before and after manipulative therapy. *Zhongguo Gu Shang* 2010; 23 (1): 17–9. PMID: 20191957
14. Yabuki S, Kikuchi S, Olmarker K, Myers RR. Acute effects of nucleus pulposus on blood flow and endoneurial fluid pressure in rat dorsal root ganglia. *Spine (Phila Pa 1976)* 1998; 23: 2517–23. PMID: 9854750
15. Sun Z, Zhang M, Zhao XH. Immune cascades in human intervertebral disc: the pros and cons. *Int J Clin Exp Pathol* 2013; 6 (6): 1009–14. PMID: 23696917
16. Molinos M, Almeida CR, Caldeira J. Inflammation in intervertebral disc degeneration and regeneration. *J R Soc Interface* 2015; 6: 12 (104): 20141191. DOI: 10.1098/rsif.2014.1191. PMID: 25673296
17. Krames ES. The role of the dorsal root ganglion in the development of neuropathic pain. *Pain Med* 2014; 15 (10): 1669–85. DOI: 10.1111/pme.12413. PMID: 24641192
18. Zhang JM, Jianxiong An. Cytokines, Inflammation and Pain. *Int Anesthesiol Clin* 2007; 45 (2): 27–37. DOI: 10.1097/AIA.0b013e318034194e. PMID: 17426506
19. Rydevik BL, Myers RR, Powell HC. Pressure increase in the dorsal root ganglion following mechanical compression. Closed compartment syndrome in nerve roots. *Spine (Phila Pa 1976)* 1989; 14 (6): 574–6. PMID: 2749371
20. Lawson SN. Morphological and biochemical cell types of sensory neurons. In: Scott AS, ed. *Sensory Neurons, Diversity, Development and Plasticity*. NY: Oxford University Press, 1992; p. 27–59.
21. Kobayashi S, Mwaka ES, Meir A et al. Vasomotion of Intradermal Microvessels in Rat. *Spine* 2009; 34 (10): 990–7. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3181a100bf. PMID: 18536056
22. Kobayashi S, Takeno K, Miyazaki T et al. Effects of Arterial Ischemia and Venous Congestion on the Lumbar Nerve Root in Dogs. *J Orthop Res* 2008; 26 (11): 1533–40. DOI: 10.1002/jor.20696. PMID: 18536056
23. Dubový P. Wallerian degeneration and peripheral nerve conditions for both axonal regeneration and neuropathic pain induction. *Ann Anat* 2011; 193 (4): 267–75. DOI: 10.1016/j.aanat.2011.02.011. PMID: 21458249
24. Olmarker K. Spinal nerve root compression. *Acta Orthopaedica Scand* 1991; 62: 1–27. DOI: 10.3109/17453679109153920
25. Beggs S, Salter MW. Stereological and somatotopic analysis of the spinal microglial response to peripheral nerve injury. *Brain Behav Immun* 2007; 21: 624–33. DOI: 10.1016/j.bbi.2006.10.017. PMID: 17267172
26. Otoshi K, Kikuchi S, Konno S, Sekiguchi M. The reactions of glial cells and endoneurial macrophages in the dorsal root ganglion and their contribution to pain-related behavior after application of nucleus pulposus onto the nerve root in rats. *Spine (Phila Pa 1976)* 2010; 35: 264–71. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3181c67f1e. PMID: 20042951
27. Gilchrist RV, Slipman CW, Isaac Z et al. Vascular Supply to the Lumbar Spine: An Intimate Look at the Lumbosacral Nerve Roots. *Pain Physician* 2002; 5 (3): 288–93. PMID: 16902656
28. Watanabe R, Parke WW. Vascular and neural pathology of lumbosacral spinal nerve roots in spinal stenosis. *J Neurosurg* 1986; 64: 64–70. DOI: https://doi.org/10.3171/jns.1986.64.1.0064
29. Hoyland JA, Freemont AJ, Jayson MI. Intervertebral foramen venous obstruction. A cause of periradicular fibrosis? *Spine (Phila Pa 1976)* 1989; 14 (6): 558–68. PMID: 2749370
30. Коновалов А.Н., Гринь А.А., Древалъ О.Н. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению дегенеративного стеноза позвоночного канала на пояснично-крестцовом уровне. Обсуждены и утверждены на пленуме Правления Ассоциации нейрохирургов России, Казань. 2015. М., 2015. [Kononov A.N., Grin' A.A., Dreval' O.N. et al. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of degenerative stenosis of the spinal canal at the lumbosacral level. Discussed and approved at the Plenum of the Board of the Association of neurosurgeons of Russia, Kazan 2015. Moscow, 2015. (in Russian).]
31. Takahashi K, Kagechika K, Takino T et al. Changes in epidural pressure during walking in patients with lumbar spinal stenosis. *Spine (Phila Pa 1976)* 1995; 15 (20): 2746–9. PMID: 8747254
32. Kobayashi S. Pathophysiology, diagnosis and treatment of intermittent claudication in patients with lumbar canal stenosis. *World J Orthop* 2014; 18; 5 (2): 134–45. DOI: 10.5312/wjo.v5.i2.134. PMID: 24829876
33. Sluka KA, Winter OC, Wemmie JA. Acid-sensing ion channels: A new target for pain and CNS diseases. *Curr Opin Drug Discov Devel* 2009; 12 (5): 693–704. PMID: 19736627
34. Wu WL, Cheng CF, Sun WH et al. Targeting ASIC3 for pain, anxiety, and insulin resistance. *Pharmacol Ther* 2012; 134 (2): 127–38. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2011.12.009. PMID: 22233754
35. North RA. P2X3 receptors and peripheral pain mechanisms. *J Physiol* 2004; 15; 554 (Part 2): 301–8. DOI: 10.1113/jphysiol.2003.048587. PMID: 12832496
36. Harvey VL, Dickenson AH. Mechanisms of pain in nonmalignant disease. *Curr Opin Support Palliat Care* 2008; 2 (2): 133–9. DOI: 10.1097/SPC.0b013e328300eb24. PMID: 18685411
37. Chien SQ, Li C, Li H et al. Sympathetic Fiber Sprouting in Chronically Compressed Dorsal Root Ganglia Without Peripheral Axotomy. *J Neuropathic Pain Symptom Palliation* 2005; 1 (1): 19–23. DOI: 10.1300/J426v01n01_05. PMID: 17387381
38. Jänig W, Levine JD, Michaelis M. Interactions of sympathetic and primary afferent neurons following nerve injury and tissue trauma. *Prog Brain Res* 1996; 113: 161–84. PMID: 9009734
39. Kummer W, Gibbins IL, Stefan P, Kapoor V. Catecholamines and catecholamine-synthesizing enzymes in guinea-pig sensory ganglia. *Cell Tissue Res* 1990; 261 (3): 595–606. PMID: 1978803
40. Kobayashi S, Takeno K, Yabaya T et al. Pathomechanisms of sciatica in lumbar disc herniation: effect of periradicular adhesive tissue on electrophysiological values by an intraoperative straight leg raising test. *Spine (Phila Pa 1976)* 2010; 15; 35 (22): 2004–14. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3181d4164d. PMID: 20959779
41. Falconer MA, McGeorge M, Begg AC. Observations on the cause and mechanism of symptom-production in sciatica and low-back pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1948; 11: 13–26. PMID: 18907039
42. Nouri A, Tetreault L, Singh A et al. Degenerative Cervical Myelopathy: Epidemiology, Genetics, and Pathogenesis. *Spine (Phila Pa 1976)* 2015; 15; 40 (12): E675–93. DOI: 10.1097/BRS.0000000000000913. PMID: 25839387
43. Oyinkan MB, Capone PM. Myelopathy. *Handb Clin Neurol* 2016; 136: 1015–26. DOI: 10.1016/B978-0-444-53486-6.00052-1. PMID: 7430455
44. Хитъ М.А., Гуца А.О., Щекутъев Г.А., Никитин С.С. Шейная спондилогенная миелопатия: диагностика, лечение, прогноз. *Вопр. нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко* 2012; 76 (3): 75–80. [Khit' M.A., Gushcha A.O., Shchekut'ev G.A., Nikitin S.S. Sheinaia spondilogennaia mielopatia: diagnostika, lechenie, prognoz. *Vopr. neurokhirurgii im. N.N. Burdenko* 2012; 76 (3): 75–8 (in Russian).]
45. Al-Mefty O, Harkey HL, Marawi I et al. Experimental chronic compressive cervical myelopathy. *J Neurosurg* 1993; 79 (4): 550–61. DOI: 10.3171/jns.1993.79.4.0550. PMID: 8410225
46. Carvalho DZ, Hughes JD, Liebo GB et al. Venous Congestive Myelopathy due to Chronic Inferior Vena Cava Thrombosis Treated with Endovascular Stenting: Case Report and Review of the Literature. *J Vasc Interv Neurol* 2015; 8 (1): 49–53. PMID: 25825633
47. Rodriguez FJ, Crum BA, Krauss WE et al. Venous congestive myelopathy: a mimic of neoplasia. *Mod Pathol* 2005; 18 (5): 710–8. DOI: 10.1038/modpathol.3800350. PMID: 1557807
48. Okada S, Chang C, Chang G, Yue JJ. Venous hypertensive myelopathy associated with cervical spondylosis. *Spine J* 2016; 16 (11): e751–e754. DOI: 10.1016/j.spinee.2016.06.003. PMID: 27293119
49. Krishnan C, Malik JM, Kerr DA. Venous hypertensive myelopathy as a potential mimic of transverse myelitis. *Spinal Cord* 2004; 42 (4): 261–4. DOI: 10.1038/sj.sc.3101517. PMID: 15060524
50. Matsubara T, Akutsu H, Watanabe S. Histologically proven venous congestive myelopathy without concurrent vascular malformation: Case reports and review of the literature. *Surg Neurol Int* 2012; 3: 87. DOI: 10.4103/2152-7806.99922. PMID: 23050201
51. McKinley WO, Tewksbury MA, Godbout CJ. Comparison of medical complications following non-traumatic and traumatic spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 2002; 25: 88–93. PMID: 12137222
52. New PW, Rawicki HB, Bailey MJ. Nontraumatic spinal cord injury: demographic characteristics and complications. *Arch Phys Med Rehab* 2002; 83: 996–1001. PMID: 12098161
53. Hao JH, Xu XJ, Yu YX et al. Hypersensitivity of dorsal horn wide dynamic range neurons to cutaneous mechanical stimuli after transient spinal cord ischemia in the rat. *Neurosci Lett* 1991; 8: 128 (1): 105–8. PMID: 1922936
54. D'Mello R, Dickenson AH. Spinal cord mechanisms of pain. *Br J Anaesth* 2008; 101 (1): 8–16. DOI: 10.1093/bja/aen088. PMID: 18417503
55. Hao JH, Xu XJ, Yu YX et al. Baclofen reverses the hypersensitivity of dorsal horn wide dynamic range neurons to mechanical stimulation after transient spinal cord ischemia; implications for a to-

- nic GABAergic inhibitory control of myelinated fiber input. *J Neurophysiol* 1992; 68 (2): 392–6. DOI: 10.1152/jn.1992.68.2.392. PMID: 1527566.
56. Du S, Sun Y, Zhao B. Interleukin-6 Serum Levels Are Elevated in Individuals with Degenerative Cervical Myelopathy and Are Correlated with Symptom Severity. *Med Sci Monit* 2018; 24: 7405–13. DOI: 10.12659/MSM.912868. PMID: 30327453.
 57. Karadimas SK, Moon ES, Yu WR. A novel experimental model of cervical spondylotic myelopathy (CSM) to facilitate translational research. *Neurobiol Dis* 2013; 54: 43–58. DOI: 10.1016/j.nbd.2013.02.013. PMID: 23466695.
 58. Ifergan I, Kébir H., Bernard M et al. The blood-brain barrier induces differentiation of migrating monocytes into Th17-polarizing dendritic cells. *Brain* 2008; 131 (Part 3): 785–99. DOI: 10.1093/brain/awm295. PMID: 18156156.
 59. Donnelly DJ, Popovich PG. Inflammation and its role in neuroprotection, axonal regeneration and functional recovery after spinal cord injury. *Exp Neurol* 2008; 209 (2): 378–88. DOI: 10.1016/j.expneurol.2007.06.009. PMID: 17662717.
 60. Beattie MS, Manley GT. Tight squeeze, slow burn: inflammation and the aetiology of cervical myelopathy. *Brain* 2011; 134 (Part 5): 1259–61. DOI: 10.1093/brain/awr088. PMID: 21596766.
 61. Kawasaki Y, Zhang L, Cheng JK, Ji RR. Cytokine Mechanisms of Central Sensitization: Distinct and Overlapping Role of Interleukin-1b, Interleukin-6, and Tumor Necrosis Factor-α in Regulating Synaptic and Neuronal Activity in the Superficial Spinal Cord. *J Neurosci* 2008; 28 (20): 5189–94. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3338-07.2008. PMID: 18480275.
 62. Kempster PA, Rollinson RD. The Lhermitte phenomenon: variant forms and their significance. *J Clin Neurosci* 2008; 15 (4): 379–81. DOI: 10.1016/j.jocn.2007.05.002. PMID: 18280165.
 63. Khare S, Seth D. Lhermitte's Sign: The Current Status. *Ann Indian Acad Neurol* 2015; 18 (2): 154–6. DOI: 10.4103/0972-2327.150622. PMID: 26019410.
 64. Baldwin RN, Chadwick D. Lhermitte's "sign" due to thoracic cord compression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49 (7): 840–1. PMID: 3746318.
 65. Гуца А.О., Герасимова Е.В., Полторако Е.Н. Болевой синдром при дегенеративно-дистрофических изменениях позвоночника. *Анналы клин. и экспериментальной неврологии*. 2018; 12 (4): 67–75. DOI: 10/25692/ACEN.2018.4 [Gushcha A.O., Gerasimova E.V., Poltorako E.N. Bolevoi sindrom pri degenerativno-distroficheskikh izmeneniyakh pozvonochnika. *Annaly klin. i eksperimental'noi nevrologii*. 2018; 12 (4): 67–75. DOI: 10/25692/ACEN.2018.4 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Максимова Марина Юрьевна – д-р мед. наук, проф., рук. 2-го неврологического отд-ния ФГБНУ НЦН. E-mail: ncnmaksimova@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7682-6672>

Герасимова Елизавета Вадимовна – аспирант нейрохирургического отд-ния ФГБНУ НЦН. E-mail: salyagina@list.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8902-2403>

Яна Александровна Котляр – аспирант 2-го неврологического отд-ния ФГБНУ НЦН. E-mail: doctor_kot12@mail.ru

Marina Yu. Maksimova – D. Sci (Med), Prof., Research Center of Neurology. E-mail: ncnmaksimova@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7682-6672>

Elizaveta V. Gerasimova – Graduate Student, Research Center of Neurology. E-mail: salyagina@list.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8902-2403>

Yana A. Kotlyar – Graduate Student, Research Center of Neurology. E-mail: doctor_kot12@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.09.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 31.10.2019

Боль в спине: использование витаминов группы В

А.А. Беляев¹, О.В. Котова², Е.С. Акарачкова²

¹ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²АНО «Международное общество "Стресс под контролем"», Москва, Россия

ol_kotova@mail.ru

Аннотация

Заболевания опорно-двигательного аппарата широко распространены и имеют ряд негативных социальных и экономических последствий: влияние на производительность труда, дорогостоящее лечение, временная нетрудоспособность, инвалидность. Среди наиболее распространенных заболеваний опорно-двигательного аппарата выделяют цервикалгию, боль в пояснице – БП (иначе – боль в нижней части спины). От 65 до 90% населения будут страдать БП в какой-то момент их жизни. В большинстве случаев (до 80–90%) боль в спине носит неспецифический характер и связана преимущественно с дисфункцией мышечно-связочного аппарата. Описывают следующие факторы риска развития БП: психологические, социальные, физические, дефицит потребления витаминов и минералов. Наиболее распространенными препаратами для лечения неспецифической БП являются нестероидные противовоспалительные препараты, миорелаксанты, витамины группы В. Среди витаминов особое внимание уделяется витамину В₁₂ (цианкобаламин), который прямо и косвенно работает как противобольной препарат. К комбинированным препаратам, включающим витамины В₁ (тиамина гидрохлорид 100 мг), В₆ (пиридоксина гидрохлорид 100 мг), В₁₂ (цианкобаламин 1 мг) в ампуле на 2 мл, представленным на российском рынке, относится Нейромультивит, фармакологические эффекты которого включают нейротрофическое, регенеративное, антиоксидантное, нейромодуляторное, анальгезирующее действие.

Ключевые слова: боль в пояснице, цервикалгия, факторы риска, цианкобаламин, тиамин, пиридоксин, Нейромультивит.

Для цитирования: Беляев А.А., Котова О.В., Акарачкова Е.С. Боль в спине: использование витаминов группы В. Consilium Medicum. 2019; 21 (9): 91–94. DOI: 10.26442/20751753.2019.9.190567

Review

Back pain: the use of vitamin B complex

Anton A. Beliaev¹, Olga V. Kotova², Elena S. Akarachkova²

¹Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia;

²International Society "Stress under Control", Moscow, Russia

ol_kotova@mail.ru

Abstract

Musculoskeletal system disorders are widespread and have negative social and economic impacts: influence labor efficiency, require expensive treatment, result in temporary disability and permanent disablement. Most common musculoskeletal system disorders include cervicalgia and lower back pain (LBP). From 65 to 90% of population with have LBP at a certain point of life. In most cases (up to 80–90%) back pain is non-specific and is associated with muscular-ligamentous apparatus dysfunction. The following risk factors of LBP are described: psychological, social, physical, and vitamins and minerals deficiency. The most common medications for non-specific LBP include non-steroid anti-inflammatory drugs, muscle relaxants, and vitamin B complex. Among vitamins special attention is given to vitamin B₁₂ (cyanocobalamin) that has a direct and indirect analgesic. Neuromultivit is a combined medication on the Russian market that includes vitamins B₁ (thiamine hydrochloride 100 mg), B₆ (pyridoxine hydrochloride 100 mg), and B₁₂ (cyanocobalamin 1 mg) in a 2 ml ampule. Its pharmacological effects include neurotrophic, regenerative, antioxidant, neuromodulatory, and antalgic effects.

Key words: lower back pain, cervicalgia, risk factors, cyanocobalamin, thiamine, pyridoxine, Neuromultivit.

For citation: Beliaev A.A., Kotova O.V., Akarachkova E.S. Back pain: the use of vitamin B complex. Consilium Medicum. 2019; 21 (9): 91–94. DOI: 10.26442/20751753.2019.9.190567

Заболевания опорно-двигательного аппарата (ОДА) широко распространены и имеют ряд негативных социальных и экономических последствий: влияние на производительность труда, дорогостоящее лечение, временная нетрудоспособность, инвалидность. Среди наиболее распространенных заболеваний ОДА выделяют цервикалгию, боль в пояснице – БП (иначе – боль в нижней части спины) и боль в коленном суставе. Цервикалгия считается четвертой причиной стойкой утраты трудоспособности среди болевых синдромов во всем мире [1, 2] и затрагивает от 30 до 50% населения Земли [3]. По последнему исследованию глобального бремени болезней (Global Burden of Disease Study) БП стала крупнейшим вкладчиком в годы жизни с нетрудоспособностью (Years Lived with Disability – YLDs) в мировом масштабе, данное состояние вносит наибольший вклад в такой показатель, как DALYs (годы потерянной жизни + годы жизни с нетрудоспособностью) [4]. БП является наиболее распространенной формой хронической боли. Приблизительно 4% населения Великобритании не работают из-за БП, что составляет около 90 млн потерянных рабочих дней и от 8 до 12 млн консультаций врачей общей практики в год [5]. В Испании хронической цервикалгией страдают 9,6% мужчин и 21,9% женщин, а хронической БП – 14,3% мужского населения и 22,8% женского, что является наиболее частой причиной нетрудоспособности у лиц до 45 лет. От 65 до 90% населения будут страдать БП в какой-то момент их жизни [6]. БП является

второй по частоте причиной инвалидности в США и стоит 100–200 млрд дол. в год из-за потери производительности, заработной платы и других затрат [7]. В клинических исследованиях ремиссия при БП на 1 год колеблется от 54 до 90%. После острого эпизода БП 1/3 пациентов испытывают повторный эпизод, и примерно 1/2 из них обратятся за медицинской помощью. Если пациент испытал 2 эпизода и более БП, то в течение 1 года у него будет тройной шанс повторения такой боли [8].

Из психологических и социальных факторов риска возникновения БП ведущими являются низкий уровень образования, наличие стресса, тревоги, депрессии, неудовлетворенность работой, низкий уровень социальной поддержки на рабочем месте [9, 10]. Установлено, что склонность к самоубийствам при низком уровне боли, низкий уровень надежды на выздоровление, повышенный уровень тревоги, представления пациента о болезни как о катастрофе, психологический дискомфорт (наличие тревоги, депрессии и стресса) и наличие пассивных стратегий преодоления боли связаны с плохими результатами восстановления при БП [11]. При этом пациенты, имеющие более высокий уровень страха или большое количество неадекватных катастрофических убеждений, чаще обращаются за медицинской помощью [12].

В большинстве случаев (до 80–90%) БП носит неспецифический характер и связана преимущественно с дисфункцией мышечно-связочного аппарата [13]. В основе

болевого синдрома лежит сложный комплекс функциональных и дистрофических изменений в структурах позвоночника (дугоотростчатые суставы, межпозвоночный диск, мышцы, сухожилия, связки) с вовлечением в патологический процесс болевых рецепторов, нервных корешков. Источниками болевой импульсации могут являться не только измененные межпозвоночные диски, но и связки позвоночника, надкостная ткань суставов и периапарткулярные ткани, спазмированные мышцы, окружающие пораженный позвоночный двигательный сегмент.

К числу физических факторов риска развития неспецифической БП можно отнести тяжелый физический труд, длительное пребывание в неудобном положении, неловкие и интенсивные движения на неподготовленных мышцах, вибрационные воздействия, переохлаждение, малоподвижный образ жизни. В основе формирования этого типа боли лежит механизм активации периферических ноцицепторов [14]. Боли обычно носят ноющий, стягивающий характер, бывают различной интенсивности, усиливаются при движении в позвоночнике или вовлеченных группах мышц, определенных позах. Нередко эта боль уменьшается после отдыха, растирания и разминания мышц. При осмотре можно определить изменение контуров и болезненное напряжение при пальпации вовлеченных мышц. При этом важным моментом диагностики неспецифической БП является отсутствие снижения мышечной силы, расстройств чувствительности и изменения рефлексов [15].

Помимо перечисленных общепринятых факторов риска развития БП и боли в шее в последнее время уделяют особое внимание дефициту потребления витаминов и минералов пациентами с болью в спине. В одном исследовании показано, что пациенты с БП имеют сниженное потребление цинка, магния, фолата, витамина D и A [16].

Пациенты с заболеваниями ОДА, в частности БП и цервикалгией, – большая нагрузка для общества, поэтому идет постоянный поиск безопасных и эффективных методов лечения данных состояний.

Наиболее распространенными препаратами для лечения неспецифической БП являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), миорелаксанты, витамины группы В [17]. НПВП обладают многочисленными серьезными, потенциально опасными для жизни побочными реакциями или нежелательными явлениями, но все же они относятся к наиболее широко прописываемым и применяемым лекарствам во всем мире [18]. Наряду с НПВП при неспецифической БП широко используют миорелаксанты, способные уменьшить или даже устранить избыточное мышечное напряжение (tizанидин, толперизон, баклофен). Одновременное их применение с НПВП позволяет снизить дозировки последних и уменьшить вероятность развития побочных эффектов [19]. Витамины группы В также широко используются для лечения боли в спине. Их назначение оправдано, так как помогает быстрее обезболить пациента, снизить продолжительность применения НПВП, добиться лучшего функционального восстановления. В исследовании M. Geller и соавт. сравнивали восстановление подвижности у пациентов с БП при применении диклофенака и диклофенака в сочетании с витаминами группы В. Результаты анализа полученных данных показывают, что комбинированная терапия диклофенаком и витаминами В₁, В₆ и В₁₂ оказала дополнительное положительное влияние на восстановление подвижности, уменьшение боли и функциональное восстановление у пациентов с БП [20]. Кроме того, исследования с использованием пероральных доз витаминов группы В, включая В₁₂, показали синергетический эффект с диклофенаком при БП. В некоторых исследованиях такая комбинация улучшала функционирование, в то время как в других исследованиях позволяла снизить дозу диклофенака [20, 21].

Впервые витамин В₁₂ выделен как цианокобаламин в 1948 г. и почти с момента открытия использовался для обезболивания. В то время стало очевидным, что витамин В₁₂ обладает многочисленными физиологическими эффектами, многие из них связаны с функционированием нервной системы. В 1950-х годах ученые начали сосредотачивать свое внимание на обезболивающих эффектах витамина В₁₂, получив при этом впечатляющие клинические результаты, хотя некоторые исследования не показали обезболивающей активности витамина. К сожалению, в последующие десятилетия интерес к клиническому использованию витаминов и минералов для обезболивания значительно снизился, исследования стали сосредотачиваться на фармакологическом лечении боли. В дальнейшем с появлением опиоидов исследователи направили свой интерес на поиск альтернативных подходов к обезболиванию, в том числе использованию витаминов группы В, чтобы помочь пациентам уменьшить объем применения опиоидных препаратов и зависимости от них [22].

Витамин В₁₂ является самым большим и самым сложным витамином в организме человека, который поступает в организм с пищей. Для его усвоения требуются соляная кислота желудка и пищеварительный фермент пепсин. Витамин В₁₂ всасывается в тонком кишечнике. Небольшой процент свободной формы витамин В₁₂ может также диффундировать непосредственно через кишечный барьер [23]. Лекарства и некоторые состояния могут уменьшить всасывание и увеличить риск дефицита витамина В₁₂, например препараты, снижающие кислотность желудка, включая ингибиторы протонной помпы [24] и антагонисты H₂-рецепторов гистамина [25]. Резекция желудка, например, с целью снижения массы тела [26] уменьшает всасывание витамина В₁₂ так же, как и другие желудочно-кишечные заболевания, включая воспалительные болезни кишечника [27]. Последствия дефицита витамина В₁₂ – повреждение нервов, которое, по-видимому, является прямым следствием неспособности метилировать основной белок миелина, приводя к дегенерации миелиновой оболочки [28].

Витамин В₁₂ играет важную роль в функционировании нервной системы. На животных моделях показано, что В₁₂ помогает регенерировать нервы, вызывая рост аксонов и дифференцировку клеток Шванна, что улучшает функциональное восстановление при трудно поддающихся лечению повреждениях нервов от сдавления [29–31]. К тому же В₁₂ активирует нейротрофический фактор мозга (BDNF) и увеличивает скорость нервной проводимости, которая может частично отражать процесс регенерации [32, 33].

Обезболивающий эффект витамина В₁₂ предполагает несколько механизмов. Один из потенциальных механизмов обезболивающего действия витамина В₁₂ можно объяснить его взаимодействием с процессом синтеза простагландинов, в том числе ферментов циклооксигеназы (ЦОГ). Доказательств прямого влияния витамина В₁₂ на ЦОГ у животных недостаточно. Однако у крыс с индуцированным колитом (декстраном сульфата натрия) показано, что метил-дефицитная диета, исключающая витамин В₁₂, фолаты и холин, вызвала значительное повышение уровня ЦОГ-2 в кишечнике после экспозиции декстрана сульфата натрия. Поэтому вполне возможно, что витамин В₁₂ может быть одним из факторов, помогающих поддерживать уровень ЦОГ-2 во время воспалительных процессов [34].

Орофациальная боль, вызванная инъекцией формалина в верхнюю губу у крыс, вызывает две различные фазы боли, II фаза опосредована ферментами ЦОГ. НПВП, которые действуют путем ингибирования ферментов ЦОГ, в основном уменьшают II фазу орофациальной боли после инъекций формалина [35]. Интересно, что витамин В₁₂ также значительно уменьшает II фазу боли, вызванную формалином, что предполагает аналогичное взаимодействие с ферментными системами ЦОГ [36].

В исследованиях на мышцах с использованием горячей пластины, помещенной на область живота, показано легкое и среднее уменьшение боли в ответ на введение витамина В₁₂. Тестирование боли в ответ на помещение горячей пластины на брюшную стенку мышцей включает центральные механизмы ЦОГ, в то время как сокращение мышц живота измеряет периферические эффекты ЦОГ, что указывает на то, что витамин В₁₂ может обладать как центральными, так и периферическими ЦОГ-ингибирующими свойствами [37].

Для витамина В₁₂ был предложен еще один дополнительный механизм обезболивания, затрагивающий нейротрансмиттеры у людей. Исследования с использованием комбинации витаминов В₁, В₆ и В₁₂ предполагают увеличение выработки или потенцирование болеутоляющего ответа норадреналина и 5-гидрокситриптамина. Исследования свидетельствуют о том, что гомоцистеин снижает синтез нейротрансмиттеров [38, 39]. Доказано, что, витамины группы В снижают уровень гомоцистеина, что в свою очередь может восстанавливать выработку нейротрансмиттеров у лиц с повышенным уровнем гомоцистеина и способствовать уменьшению боли [40].

Наконец, витамин В₁₂, по-видимому, обладает синергетическим эффектом в сочетании с опиатами при обезболивании у животных [41, 42]. У мышцей введение витамина В₁₂ и морфина приводит к значительному снижению толерантности к морфию. Кроме того, показано, что В₁₂ уменьшает зависимость от морфина [43]. Комбинирование витаминов группы В (В₁, В₆ и В₁₂) демонстрирует аналогичные значительные преимущества при совместном использовании с морфином, уменьшая боль значительно, чем монотерапия морфином. В одном из исследований продемонстрировано снижение толерантности к морфию в комбинации с витаминами группы В (В₁, В₆ и В₁₂) [44].

В рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании инъекционный витамин В₁₂ в виде 1000 мкг цианокобаламина (с небольшим количеством фосфолипидов) вводился внутримышечно 1 раз в день в течение 2 нед пациентам с БП. Как активное, так и плацебо-лечение привело к уменьшению боли. Тем не менее активное лечение привело к значительному снижению боли, при этом показатели боли снижались на 87%. Опросник по утрате трудоспособности в группе, получающей витамин В₁₂, также продемонстрировал значительное снижение показателей (на 82%). Авторы делают вывод, что, несмотря на то что цианокобаламин обычно относят к неэффективной форме лечения, он обеспечивает довольно быстрое облегчение при хронической БП [45]. В другом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с хронической БП вводили 500 мкг внутримышечно метилкобаламина 3 раза в неделю в течение 2 нед. В то время как плацебо приводило к незначительному снижению показателей шкалы нетрудоспособности и боли, активное лечение снизило оценку нетрудоспособности на 27%, а боли – на 31% [46].

Физиологической функцией витаминов В₁ и В₆ является потенцирование действия друг друга, проявляющееся в положительном влиянии на нервную, нервно-мышечную и сердечно-сосудистую систему [47–49]. К комбинированным препаратам, в состав которых входят витамины В₁ (тиамина гидрохлорид 100 мг), В₆ (пиридоксина гидрохлорид 100 мг), В₁₂ (цианокобаламин 1 мг) в ампуле на 2 мл, представленным на российском рынке, относится Нейромультивит, фармакологические эффекты которого включают нейротрофическое, регенеративное, антиоксидантное, нейромодуляторное, анальгезирующее действие [50].

Сочетание тиамина, пиридоксина и витамина В₁₂ определяет клинические эффекты Нейромультивита, в основе которых лежат следующие механизмы:

- влияние на энергетический и углеводный обмен (тиамин в первую очередь регулирует расщепление глюкозы и

участвует в качестве кофермента в окислительных процессах, регулирует протекание пентозофосфатного цикла и синтез нуклеиновых кислот, повышает утилизацию глюкозы тканями);

- влияние на белковый обмен и синтез биогенных аминов и нейротрансмиттеров (фосфорилированная форма витамина В₆ – пиридоксаль-5'-фосфат – кофермент этих реакций);
- одновременное применение высоких доз витаминов группы В способствует регенерации поврежденных нервов (тиамин посредством усиления энергообеспечения в форме аденозинтрифосфата поддерживает аксоплазматический транспорт, пиридоксин участвует в синтезе транспортных белков, а цианокобаламин обеспечивает доставку жирных кислот для клеточных мембран и миелиновой оболочки) [51].

Применение инъекционной формы Нейромультивита позволяет быстро достичь необходимых концентраций тиамина, пиридоксина и цианокобаламина в крови пациента и тем самым обеспечить своевременное редуцирование боли у пациентов с БП путем влияния на патогенетические механизмы [52, 53]. При этом важно, чтобы инъекционные формы витаминов группы В не содержали в составе лидокаин (как в случае с Нейромультивитом), потому что необходимо учитывать безопасность применения таких форм у пожилых пациентов, у больных с кардиологическими заболеваниями, которым лидокаин может быть противопоказан, и возможность аллергических реакций на лидокаин, про которые пациент может не знать.

Хотя боль в спине сама по себе не угрожает жизни, она угрожает качеству жизни. При отсутствии диагноза и эффективного лечения может возникнуть хроническая боль, которая повлечет неблагоприятные психологические и социальные последствия для пациента в частности и для общества в целом [54, 55]. И применение комбинации витаминов В₁, В₆ и В₁₂ может оказаться вспомогательным и достаточно эффективным методом лечения при боли в спине, оказывающим положительное влияние не только на периферические механизмы формирования боли, но и на центральные путем коррекции нейротрансмиссии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Shahidi B, Curran-Everett D, Maluf KS. Psychosocial, physical, and neurophysiological risk factors for chronic neck pain: A prospective inception cohort study. *J Pain* 2015; 16: 1288–99.
2. Котова О.В., Акарачкова Е.С. Боль в шее: возможности терапии. *Терапия*. 2016; 2 (6): 70–5. [Kotova O.V., Akarachkova E.S. Bol' v shee: vozmozhnosti terapii. *Terapiia*. 2016; 2 (6): 70–5 (in Russian).]
3. Hogg-Johnson S, van der Velde G, Carroll LJ et al. The burden and determinants of neck pain in the general population: results of the Bone and Joint Decade 2000–2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. *J Manipulative Physiol Ther* 2008; 32: S46–60.
4. Vos T, Flaxman AD, 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* 2013; 380 (9859): 2163–96.
5. Dunn KM, Croft PR. Epidemiology and natural history of low back pain. *Eur Medicophys* 2004; 40 (1): 9–13.
6. Heuch I, Heuch I, Hagen K et al. Is there an association between vitamin D status and risk of chronic low back pain? A nested case-control analysis in the Nord-Trøndelag Health Study. *BMJ Open* 2017; 7 (11): e018521. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-018521
7. Freburger JK, Holmes GM, Agans RP et al. The rising prevalence of chronic low back pain. *Arch Intern Med* 2009; 169: 251–8.
8. Machado GC, Maher CG, Ferreira PH et al. Can Recurrence After an Acute Episode of Low Back Pain Be Predicted? *Phys Ther* 2017; 97 (9): 889–5. DOI: 10.1093/ptj/ptz067
9. Hoy D, Brooks P, Blyth F, Buchbinder R. The Epidemiology of low back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010; 24 (6): 769–81. DOI: 10.1016/j.berh.2010.10.002
10. Котова О.В., Акарачкова Е.С. Боль в спине: эпидемиология, этиология, лечение. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (2.3. Неврология и ревматология): 43–7. [Kotova O.V., Akarachkova E.S. Back pain: epidemiology, etiology, treatment. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (2.3. Neurology and Rheumatology): 43–7. (in Russian).]

11. Wertli MM, Rasmussen-Barr E, Weiser S et al. The role of fear avoidance beliefs as a prognostic factor for outcome in patients with nonspecific low back pain: a systematic review. *Spine* 2014; 14 (5): 816–36.
12. Boer MJ, Struys MM, Versteegen GJ. Pain-related catastrophizing in pain patients and people with pain in the general population. *Eur J Pain* 2012; 16 (7): 1044–52.
13. Никифоров А.С., Авакян Г.Н., Мендель О.И. Неврологические осложнения остеохондроза позвоночника. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. [Nikiforov A.S., Avakyan G.N., Mendel O.I. Neurological complications of osteochondrosis of the spine. Moscow: GEOTAR-Media, 2015 (in Russian).]
14. Котова О.В., Акарачкова Е.С., Данилов А.Б. Вопросы длительной терапии болевых синдромов. *Рус. мед. журн.* 2015; 23 (30): 16–8. [Kotova O.V., Akarachkova E.S., Danilov A.B. Voprosy dlitel'noi terapii bolevykh sindromov. *Rus. med. zhurn.* 2015; 23 (30): 16–8 (in Russian).]
15. Котова О.В., Акарачкова Е.С. Нимесулид: эффективность и безопасность применения. *Consilium Medicum.* 2016; 18 (2): 100–3. [Kotova O.V., Akarachkova E.S. Nimesulide: efficacy and safety. *Consilium Medicum.* 2016; 18 (2): 100–3 (in Russian).]
16. Nestares MT, Salinas M, De Teresa C et al. Risk factors related with lifestyle in patients with musculoskeletal disorders. *Nutr Hosp* 2017; 34 (2): 444–53. DOI: 10.20960/nh.237
17. Котова О.В., Акарачкова Е.С. Кетороллак: применение, эффективность, безопасность. *Неврология и ревматология (Прил. к жур. Consilium Medicum).* 2016; 1: 70–3. [Kotova O.V., Akarachkova E.S. Ketorolac: application, effectiveness, safety. *Neurology and Rheumatology (Suppl. Consilium Medicum).* 2016; 1: 70–3 (in Russian).]
18. Котова О.В., Акарачкова Е.С. Нежелательные явления нестероидных противовоспалительных препаратов: возможные варианты выхода из ситуации. *Consilium Medicum.* 2017; 19 (2.2. Неврология и Ревматология): 85–90. [Kotova O.V., Akarachkova E.S. Undesirable effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: possible options for resolving the situation. *Consilium Medicum.* 2017; 19 (2.2. Neurology and Rheumatology): 85–90 (in Russian).]
19. Van Tulder MW, Touray T, Furlan AD et al. Muscle relaxants for nonspecific low back pain: a systematic review within the framework of the Cochrane collaboration. *Spine* 2003; 28 (17): 1978–92. DOI: 10.1097/01.BRS.0000090503.38830.AO
20. Geller M, Mibielli MA, Nunes CP et al. Comparison of the action of diclofenac alone versus diclofenac plus B vitamins on mobility in patients with low back pain. *J Drug Assess* 2016; 5 (1): 1–3.
21. Mibielli MA, Geller M, Cohen JC et al. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: The DOLOR study. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 2589–99.
22. Buesing S, Costa M, Schilling JM, Moeller-Bertram T. Vitamin B12 as a Treatment for Pain. *Pain Physician* 2019; 22 (1): E45–E52.
23. Smith ME, Morton DG. *The Digestive System.* 2nd ed. London, England: Churchill Livingstone; 2010.
24. Nehra AK, Alexander JA, Loftus CG, Nehra V. Proton pump inhibitors: Review of emerging concerns. *Mayo Clin Proc* 2018; 93: 240–6.
25. Force RW, Nahata MC. Effect of histamine H2-receptor antagonists on vitamin B12 absorption. *Ann Pharmacother* 1992; 26: 1283–6.
26. Kornerup LS, Hvas CL, Abild CB et al. Early changes in vitamin B12 uptake and biomarker status following Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy [published online ahead of print February 15, 2018]. *Clin Nutr* DOI: 10.1016/j.clnu.2018.02.007
27. Madanchi M, Fagagnini S, Fournier N et al; Swiss IBD Cohort Study Group. The relevance of vitamin and iron deficiency in patients with inflammatory bowel diseases in patients of the Swiss IBD Cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24: 1768–79. DOI: 10.1093/ibd/izy054
28. Kim S, Lim IK, Park GH, Paik WK. Biological methylation of myelin basic protein: Enzymology and biological significance. *Int J Biochem Cell Biol* 1997; 29: 743–51.
29. Suzuki K, Tanaka H, Ebara M et al. Electrospun nanofiber sheets incorporating methylcobalamin promote nerve regeneration and functional recovery in a rat sciatic nerve crush injury model. *Acta Biomater* 2017; 53: 250–9.
30. Okada K, Tanaka H, Tempurin K et al. Methylcobalamin increases Erk1/2 and Akt activities through the methylation cycle and promotes nerve regeneration in a rat sciatic nerve injury model. *Exp Neurol* 2010; 222: 191–203.
31. Tamaddonfard E, Farshid AA, Samadi F, Eghdami K. Effect of vitamin B12 on functional recovery and histopathologic changes of tibial nerve-crushed rats. *Drug Res* 2014; 64: 470–5.
32. Sun H, Yang T, Li Q et al. Dexamethasone and vitamin B(12) synergistically promote peripheral nerve regeneration in rats by upregulating the expression of brain-derived neurotrophic factor. *Arch Med Sci* 2012; 8: 924–30.
33. Hong L, Zhang J, Shen J. Clinical efficacy of different doses of lipo-prostaglandin E1 in the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy. *J Diabetes Complications* 2015; 29: 1283–6.
34. Chen M, Peyrin-Biroulet L, George A et al. Methyl deficient diet aggravates experimental colitis in rats. *J Cell Mol Med* 2011; 15: 2486–97.
35. Padi SSV, Naidu PS, Kulkarni SK. Involvement of peripheral prostaglandins in formalin-induced nociceptive behaviours in the orofacial area of rats. *Inflammopharmacology* 2006; 14: 57–61.
36. Erfanparast A, Escort M, Tamaddonfard E et al. Systemic and local peripheral injections of vitamin B12 suppressed orofacial nociception induced by formalin in rats. *Drug Res* 2014; 64: 85–90.
37. Hosseinzadeh H, Moallem SA, Moshiri M et al. Anti-nociceptive and anti-inflammatory effects of cyanocobalamin (vitamin B12) against acute and chronic pain and inflammation in mice. *Arzneimittelforschung* 2012; 62: 324–9.
38. Bhatia P, Singh N. Homocysteine excess: Delineating the possible mechanism of neurotoxicity and depression. *Fundam Clin Pharmacol* 2015; 29: 522–8.
39. Bottiglieri T, Laundy M, Crellin R et al. Homocysteine, folate, methylation, and monoamine metabolism in depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 228–32.
40. Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 1: CD006612.
41. Hosseinzadeh H, Moallem SA, Moshiri M et al. Anti-nociceptive and anti-inflammatory effects of cyanocobalamin (vitamin B12) against acute and chronic pain and inflammation in mice. *Arzneimittelforschung* 2012; 62: 324–9.
42. Deng X-T, Han Y, Liu W-T, Song X-J. B Vitamins potentiate acute morphine antinociception and attenuate the development of tolerance to chronic morphine in mice. *Pain Med* 2017; 18: 1961–74. DOI: 10.1093/pm/pnw358
43. Ghazafari S, Imenshahidi M, Etemad L et al. Effect of cyanocobalamin (vitamin B12) in the induction and expression of morphine tolerance and dependence in mice. *Drug Res* 2014; 64: 113–7.
44. Dimpfel W, Spüler M, Bonke D. Influence of repeated vitamin B administration on the frequency pattern analysed from rat brain electrical activity (TeleStereo-EEG). *Klin Wochenschr* 1990; 68: 136–41.
45. Mauro GL, Martorana U, Cataldo P et al. Vitamin B12 in low back pain: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2000; 4: 53–8.
46. Chiu CK, Low TH, Teh YS 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: 868–73.
47. Беляев А.А., Котова О.В., Акарачкова Е.С. Кардиальная автономная невропатия у больных сахарным диабетом. *Мед. совет.* 2019; 1: 52–6. [Beliaev A.A., Kotova O.V., Akarachkova E.S. Kardial'naia avtonomnaia nevroptiaia u bol'nykh sakharnym diabetom. *Med. sovet.* 2019; 1: 52–6 (in Russian).]
48. Котова О.В., Акарачкова Е.С., Беляев А.А. Неврологические осложнения сахарного диабета. *Мед. совет.* 2019; 9: 40–4. [Kotova O.V., Akarachkova E.S., Beliaev A.A. Nevrologicheskie oslozhneniia sakharnogo diabet. *Med. sovet.* 2019; 9: 40–4 (in Russian).]
49. Котова О.В., Акарачкова Е.С. Диабетическая автономная полинейропатия. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.* 2017; 117 (2): 169–73. [Kotova O.V., Akarachkova E.S. Diabeticheskaia avtonomnaia polineuropatia. *Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova.* 2017; 117 (2): 169–73 (in Russian).]
50. Куцмелов И.Б., Беркут О.А., Кушнарева В.В., Постникова А.С. Алгоритмы и клинические рекомендации по использованию препарата Нейромультитив в неврологической практике. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2014; 31: 2186. [Kutsemelov I.B., Berkut O.A., Kushnareva V.V., Postnikova A.S. Algoritmy i klinicheskie rekomendatsii po ispol'zovaniyu preparata Neimultivit v nevrologicheskoi praktike. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie.* 2014; 31: 2186 (in Russian).]
51. Котова О.В. Диабетическая автономная полинейропатия. *Фарматека.* 2012; 6: 40–4. [Kotova O.V. Diabeticheskaia avtonomnaia polineuropatia. *Farimateka.* 2012; 6: 40–4 (in Russian).]
52. Shipton MJ, Thachil J. Vitamin B12 deficiency – A 21st century perspective. *Clin Med (Lond)* 2015; 15 (2): 145–50. DOI: 10.7861/clinmedicine.15-2-145
53. Wang H, Li L, Qin LL et al. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 3: CD004655. DOI: 10.1002/14651858.CD004655.pub3
54. Froud R, Patterson S, Eldridge S et al. A systematic review and meta-synthesis of the impact of low back pain on people's lives. *BMC Musculoskelet Dis* 2014; 15: 50.
55. Беляев А.А., Котова О.В., Акарачкова Е.С., Климов Л.В. Боль в спине. Медикаментозные и немедикаментозные подходы к терапии. *Неврология и ревматология. (Прил. к жур. Consilium Medicum).* 2018; 2: 26–9. DOI: 10.26442/2414357X.2018.2.000054 [Belyaev A.A., Kotova O.V., Akarachkova E.S., Klimov L.V. Back pain. Drug and non-drug approaches to its treatment. *Neurology and Rheumatology (Suppl. Consilium Medicum).* 2018; 2: 26–9. DOI: 10.26442/2414357X.2018.2.000054 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Беляев Антон Андреевич – мл. науч. сотр. отд-ния неотложной сосудистой хирургии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7186-870X>

Котова Ольга Владимировна – канд. мед. наук, врач-невролог, рук. психоневрологического направления АНО «МО "Стресс под контролем"». E-mail: ol_kotova@mail.ru

Акарачкова Елена Сергеевна – д-р мед. наук, врач-невролог, президент АНО «МО "Стресс под контролем"». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7629-3773>

Anton A. Beliaev – Research Assistant, Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7186-870X>

Olga V. Kotova – Cand. Sci. (Med.), International Society "Stress under Control". E-mail: ol_kotova@mail.ru

Elena S. Akarachkova – D. Sci. (Med.), International Society "Stress under Control". ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7629-3773>

Статья поступила в редакцию / The article received: 19.08.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 31.10.2019

Результаты реализации пилотного проекта по развитию медицинской реабилитации в Пермском крае

В.А. Бронников^{1,2}, Ю.А. Мавликаева^{1,2}, К.А. Скланная^{✉1}, Л.И. Сыромятникова¹, Р.Е. Энгаус¹

¹ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия;

²ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», Пермь, Россия

✉skks1008@mail.ru

Аннотация

Цель. Проанализировать медико-статистические показатели, характеризующие проблему инсульта в Пермском крае в 2015–2017 гг., оценить эффективность «новой» модели медицинской реабилитации по сравнению с традиционной моделью ведения пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения на примере двух медицинских организаций.

Материалы и методы. В статье представлены итоги пилотного проекта в Пермском крае, в рамках которого обследованы 148 пациентов на I, 97 – на II и 77 – III этапе реабилитации в двух отделениях медицинской реабилитации крупных медицинских учреждений Пермского края.

Результаты. Проведенный анализ медико-статистических показателей за период 2015–2017 гг. показал снижение общей заболеваемости, летальности, первичной инвалидности вследствие инсульта, а также улучшение показателя шкалы Рэнкин во II фазе проекта по сравнению с данными I фазы.

Заключение. Полученные по результатам реализации пилотного проекта данные свидетельствуют о более высокой эффективности мультидисциплинарной модели реабилитации.

Ключевые слова: пилотный проект, медицинская реабилитация, эффективность реабилитации.

Для цитирования: Бронников В.А., Мавликаева Ю.А., Скланная К.А. и др. Результаты реализации пилотного проекта по развитию медицинской реабилитации в Пермском крае. Consilium Medicum. 2019; 21 (9): 95–99. DOI: 10.26442/20751753.2019.9.190462

Original Article

Results of implementation of the pilot project on development of medical rehabilitation in Perm region

Vladimir A. Bronnikov^{1,2}, Yuliya A. Mavlikaeva^{1,2}, Kseniya A. Sklyannaya^{✉1}, Lyudmila I. Syromyatnikova¹, Roman E. Engaus¹

¹Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia;

²Perm State National Research University, Perm, Russia

✉skks1008@mail.ru

Abstract

Aim. Analyze the medical and statistical indicators characterizing the problem of stroke in the Perm region in 2015–2017, evaluate the effectiveness of the "new" model of medical rehabilitation compared to the traditional model of managing patients with acute cerebral circulation disorders using the example of two medical organizations.

Materials and methods. The article presents the results of the pilot project implementation in Perm region. In the pilot phase, 2 medical rehabilitation units participated, 148 patients were examined at the first stage, 97 patients in the second stage and 77 patients in the third stage of rehabilitation.

Results. A decrease in the overall morbidity, mortality, primary disability due to a stroke for 2015–2017, as well as an improvement in the Rankin scale in the second phase of the project was revealed.

Conclusion. The data obtained from the results of the pilot project implementation indicate a higher efficiency of the multidisciplinary rehabilitation model.

Key words: pilot project, medical rehabilitation, effectiveness of rehabilitation.

For citation: Bronnikov V.A., Mavlikaeva Yu.A., Sklyannaya K.A. et al. Results of implementation of the pilot project on development of medical rehabilitation in Perm region. Consilium Medicum. 2019; 21 (9): 95–99. DOI: 10.26442/20751753.2019.9.190462

Введение

С 1 сентября 2015 г. Пермский край вошел в число 13 субъектов Российской Федерации, в которых реализован пилотный проект «Развитие медицинской реабилитации в Российской Федерации» согласно Государственной программе развития здравоохранения до 2020 г. Проектом предусмотрен переход на новую мультидисциплинарную модель медицинской реабилитации пациентов по различным профилям оказания медицинской помощи [1, 2]. В Пермском крае разработка модели медицинской реабилитации проводилась по профилю «неврология» на примере такой нозологии, как острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК).

Проектом предусмотрено 2 фазы. В течение I фазы (2015 г.) отделения медицинской реабилитации работали в соответствии с принятым ранее подходом, при котором реабилитационную программу и ее цели определяет лечащий врач, а основные мероприятия реабилитации включают процедуры медицинского профиля. При этом мероприятия социальной реабилитации проводятся ограниченно или предоставляются пациентам в учреждениях социальной реабилитации. Во II фазу (2016 г.) апробирована новая

организационная модель реабилитации, которая основана на использовании следующих ключевых реабилитационных принципов: раннее начало проведения реабилитационных мероприятий; мультидисциплинарный подход; комплексность применения необходимых средств; индивидуализация программы реабилитации; этапность реабилитации; непрерывность и последовательность в течение всех этапов; социальная направленность реабилитационных мероприятий. Указанные принципы реализовывались с учетом проблемно-ориентированного, пациент-центрированного и мультидисциплинарного подходов [3, 4].

Важно отметить, что переход на новую модель предусматривает использование Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ) как ключевого методологического реабилитационного инструмента [5, 6], работу в мультидисциплинарной команде обученных специалистов, применение современных реабилитационных технологий [7], а также введение в реабилитационный процесс такого специалиста, как эрготерапевт.

При оценке эффективности использованы клинические реабилитационные шкалы (модифицированная шкала

Рэнкин, а также различные шкалы для оценки нарушений функций, мобильности и самообслуживания, когнитивных и речевых).

Основанием для проведения пилотного проекта «Развитие медицинской реабилитации в Российской Федерации» послужили нормативно-правовые и инструктивные документы Министерства здравоохранения РФ от 2015–2016 гг.

Цель – проанализировать медико-статистические показатели, характеризующие проблему инсульта в Пермском крае в 2015–2017 гг., оценить эффективность «новой» модели медицинской реабилитации по сравнению с традиционной моделью ведения пациентов с ОНМК на примере двух медицинских организаций.

Задачи: оценить клиническую эффективность новой модели медицинской реабилитации по сравнению с традиционной моделью у пациентов после ОНМК по следующим показателям:

- общая заболеваемость;
- первичная инвалидность;
- летальность на этапе госпитализации;
- продолжительность реабилитации (на стационарном и амбулаторном этапе);
- степень восстановления функционирования пациентов (по шкале Рэнкин).

Материалы и методы

Проанализированы динамика заболеваемости, инвалидности населения Пермского края, а также показатели летальности за 3 года (2015–2017 гг.) по данным официальной статистики. Анализ показателей заболеваемости взрослого населения вследствие инсультов проведен по данным сводных отчетов по территориям края, сформированным на основании статистической формы №12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у больных, проживающих в районе обслуживания лечебно-профилактического учреждения». Кроме того, использована статистическая информация территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Пермскому краю и официального веб-сайта Федеральной службы государственной статистики. Изучение контингента лиц, впервые признанных инвалидами при последствиях инсультов, проведено по материалам электронной базы данных Главного бюро медико-социальной экспертизы. Оценка показателя госпитальной летальности изучена по сведениям статистической формы №14 «Отчет о деятельности стационаров». Клиническая часть исследования проведена на базе двух крупных медицинских учреждений региона – ГБУЗ ПК «Медико-санитарная часть №11 им. С.Н. Гринберга» и ГАУЗ ПК ГКБ №4, в которых организованы все 3 этапа медицинской реабилитации. В МСЧ №11 I этап реабилитации представлен отделением неврологии на 60 коек, II этап – отделением медицинской реабилитации на 60 коек и III – амбулаторным отделением реабилитации (дневной стационар на 12 коек). В ГКБ №4 I этап осуществлялся на базе отделения неврологии на 48 коек, II и III этапы представлены отделением реабилитации на 32 койки, в котором реализованы как стационарная, так и амбулаторная (дневной стационар) формы реабилитации. В отделе-

ниях реабилитации созданы мультидисциплинарные реабилитационные бригады, обеспечено обучение 17 специалистов: врачей неврологов и ЛФК, клинических психологов, логопедов, эрготерапевтов, инструкторов-методистов, медицинских сестер. Специалисты реабилитационных отделений обучены современным реабилитационным методам оценки функционирования пациентов с использованием методологии МКФ, принципам мультидисциплинарной работы в команде и современным реабилитационным методикам на базах: ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва), Клиника ФГБОУ ВО ИвГМА (Иваново), ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова».

Все пациенты обследованы с помощью стандартизированных клинических оценочных шкал, работу с которыми осуществляли следующие специалисты: реаниматолог, реабилитолог (невролог), эрготерапевт, медицинская сестра, инструктор ЛФК, психолог, логопед. Комплексная оценка изменения функций, активности и участия пациентов проводилась с помощью модифицированной шкалы Рэнкин. Использовались следующие оценочные шкалы:

- оценочные шкалы реабилитолога: модифицированная шкала Рэнкин, шкала инсульта Национального института здоровья США (NIHSS), индекс мобильности Ривермид, модифицированная шкала Ашфорта (только для больных с нарушением мышечного тонуса), визуальная аналоговая шкала (только для больных с болью; оценивает пациент);
- оценочные шкалы реаниматолога: шкала комы Глазго, шкала инсульта NIHSS;
- шкалы для оценки логопедом: тест дисфагии, шкала нарушения речи;
- шкалы, оцениваемые психологом: Монреальская шкала оценки психического статуса (MoCA), шкала Спилберга, шкала Бека, госпитальная шкала тревоги и депрессии;
- шкалы, которые оценивает эрготерапевт: Канадская оценка выполнения деятельности (COPM; оценивает пациент вместе со специалистом); шкала эрготерапевта для оценки окружения, FIM, оценка качества жизни (EQ-5D; оценивает пациент), шкала активности Ривермид (оценивает пациент вместе со специалистом);
- шкалы, используемые инструктором лечебной физкультуры (ЛФК): индекс Хаузера, шкала баланса Берга, шкала Medical Research Council Paralysis (MRC-scale), тест Френчай (только для больных с нарушением функции руки).

Через 6 мес во II фазе пилотного проекта проводили оценку социального исхода (установление инвалидности) по данным телефонного опроса пациентов.

В пилотный проект включены 322 пациента, из них 148 – на I, 97 – на II и 77 – III этапах соответственно. Статистическая обработка осуществлялась в программе Excel программного пакета Microsoft Office.

Результаты и обсуждение

Проанализированы показатели общей заболеваемости и первичной инвалидности населения Пермского края, коэффициенты летальности за 2015–2017 гг., а также оценены показатели результативности работы клинических баз (МСЧ №11, ГКБ №4) на примере выборки 148 пациентов I фазы проекта.

Таблица 1. Показатели общей заболеваемости, первичной инвалидности, летальности вследствие ОНМК среди взрослого населения Пермского края за 2015–2017 гг.
Table 1. Overall incidence, primary disability and mortality from acute cerebrovascular events rates in Perm region adult population in years 2015–2017

Годы	Общая заболеваемость (на 1 тыс. человек)	Первичная инвалидность (на 10 тыс. человек)				Летальность, %
		всего, в том числе	1-я группа	2-я группа	3-я группа	
2015	6,7	8,1	2,8	2,6	2,6	24,5
2016	6,7	7,2	2,5	2,3	2,4	24,5
2017	5,8	6,8	2,6	2,2	2,1	22,8

Таблица 2. Показатели деятельности стационаров, участвующих в пилотном проекте, за 2015–2017 гг.
Table 2. Performance rates of in-patient hospitals participating in the pilot project in years 2015–2017

Фазы проекта	МСЧ №11		ГКБ №4	
	летальность, %	продолжительность реабилитации, дни	летальность, %	продолжительность реабилитации, дни
<i>I этап реабилитации</i>				
I	39,0	16,4	17,0	13,4
II	35,6	16,1	15,0	14,1
<i>II этап реабилитации</i>				
I	0	14	0	13,8
II	0	14	0	13,2
<i>III этап реабилитации</i>				
I	–	14	–	14
II	–	14	–	14

Таблица 3. Результаты оценки по модифицированной шкале Рэнкин до и после проведенных реабилитационных курсов
Table 3. Results of modified Rankin scale testing before and after rehabilitation courses

Фазы проекта	МСЧ №11			ГКБ №4		
	I этап (до/после)	II этап (до/после)	III этап (до/после)	I этап (до/после)	II этап (до/после)	III этап (до/после)
I	3,51/2,43	3,16/3,01	3,01/2,87	3,2/2,4	2,4/2,1	2,7/2,3
II	3,59/2,58	3,27/2,84	2,84/2,53	4,1/3,2	3,2/2,5	2,7/2,1

Динамика показателей общей заболеваемости, первичной инвалидности, летальности вследствие ОНМК среди взрослого населения региона представлена в табл. 1.

Согласно данным, представленным в табл. 1, в 2017 г. уровень общей заболеваемости при ОНМК среди взрослого населения составил 5,8 на 1 тыс. взрослого населения, что на 13,4% ниже значений 2015–2016 гг.

Мозговой инсульт является одной из ведущих причин инвалидности среди освидетельствованных в учреждениях медико-социальной экспертизы. Так, практически каждый 10-й среди впервые признанных инвалидами в Пермском крае – это инвалид вследствие ОНМК. За изучаемый период наблюдалась тенденция к снижению показателя первичной инвалидности, который с 8,1 в 2015 г. снизился до 6,8 на 10 тыс. взрослого населения в 2017 г. Темп его снижения составил в среднем 8,4% ежегодно ($R^2=0,953$). Уровень инвалидизации населения трудоспособного возраста также имеет тенденцию к снижению со среднегодовым темпом 11,5% ($R^2=0,98$); рис. 1. Необходимо отметить, что чаще устанавливается I группа инвалидности, тогда как частота определения II и III группы примерно одинакова (см. табл. 1). При этом в 2017 г. наблюдается тенденция к снижению первичной инвалидности по всем группам инвалидности по сравнению с предыдущим периодом (2015–2016 гг.), наиболее выраженный темп снижения отмечен у лиц III группы.

Анализ летальности вследствие ОНМК показал, что за изучаемый период отмечается тенденция к ее снижению с 24,5 до 22,8, с темпом -6,9% по сравнению с предыдущим годом.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о положительной динамике показателей, характеризующих распространенность и исходы рассматриваемой патологии.

Результаты деятельности стационаров, участвующих в пилотном проекте, за 2015–2017 гг. представлены в табл. 2.

По результатам I этапа реабилитации выявлено, что его продолжительность в I фазу проекта составляла 16,4 койко-дня на базе МСЧ №11 и 13,9 дня в ГКБ №4. Во II фазу этот показатель в МСЧ №11 уменьшился и составил 16,1 дня и несколько увеличился в ГКБ №4, составив 14,1 дня. За счет разнонаправленных изменений показателя в медицинских организациях средняя продолжительность I этапа была сопоставима в I и II фазы проекта и составила 14,9 и 15,1 дня

соответственно. Из 97 человек, переведенных на II этап реабилитации на обеих базах, 49 (50,5%) переведены на II этап в день выписки из сосудистого отделения. При сравнении оценки летальности на I реабилитационном этапе в зависимости от фазы проекта выявлено снижение летальности на 3,4% в МСЧ №11 и 2% в ГКБ №4.

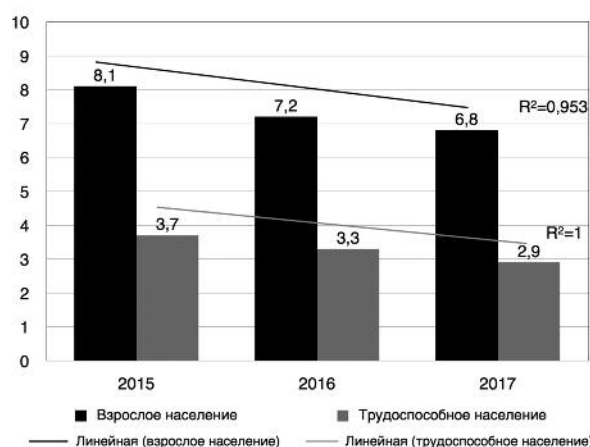
На II этапе реабилитации показатели летальности и длительности реабилитационного этапа были сопоставимы в I и II фазу проекта, однако наблюдалось незначительное снижение среднего койко-дня в группе новой реабилитационной модели. Средняя продолжительность II реабилитационного этапа I фазы проекта составила 13,9 дня, II – 13,6 дня.

Продолжительность амбулаторного этапа реабилитации составила 14 дней как в I, так и во II фазе исследования. На III этапе реабилитации в I фазу исследования наблюдались 18 пациентов, во II фазу число их увеличилось до 59.

Результаты изменения уровня функционирования пациентов оценивались с помощью показателя модифицированной шкалы Рэнкин (табл. 3), средние значения которой в МСЧ №11 на начало I этапа реабилитации составили 3,51 и 3,59 балла в I и во II фазу пилотного проекта соответственно. По окончании этого этапа в I фазе показатель шкалы Рэнкин был ниже и составил 2,43 балла (2,58 во II фазе). На II этапе реабилитации, напротив, средние значения шкалы Рэнкин снизились (более значительно во II фазе проекта с 3,27 до 2,84 балла). На III этапе средние значения шкалы сохранялись более низкими во II фазе проекта как в начале, так и в конце курса реабилитации. Это свидетельствует о более высоком уровне функционирования пациентов II фазы на II и III этапе реабилитации. При этом на III этапе данные пациенты демонстрировали более значительное улучшение показателя шкалы Рэнкин. Таким образом, при сравнимой эффективности на I этапе использование новой модели реабилитации способствовало более высоким результатам на II и III этапе, что свидетельствует о повышении эффективности реабилитации пациентов в раннем восстановительном периоде инсульта.

При оценке данных, полученных в ГКБ №4, выявлено, что средний уровень функционирования пациентов I и II этапа реабилитации по данным шкалы Рэнкин был выше в среднем на 0,85 балла во II фазу проекта. Это отражало в том числе оптимизацию маршрутизации пациентов в соответ-

Рис. 1. Уровень первичной инвалидности населения вследствие мозгового инсульта с учетом возраста в Пермском крае за 2015–2017 гг. на 10 тыс. населения.
Fig. 1. Rates of population primary disability after acute cerebrovascular events with consideration of age rates in Perm region in years 2015–2017 per 10 000 population.



ствии с требованиями новой реабилитационной модели, когда целевыми показателями на II (стационарном) этапе реабилитации являются значения шкалы Рэнкин 3–4. Однако разница между средними значениями Рэнкин была больше во II фазе проекта, особенно это заметно на III этапе. Кроме того, у пациентов II фазы по окончании III этапа итоговые средние значения Рэнкин были ниже (2,1 по сравнению с 2,3 у пациентов I фазы). Это свидетельствует о более эффективном функционировании системы стационарной и амбулаторной реабилитации при новой реабилитационной модели.

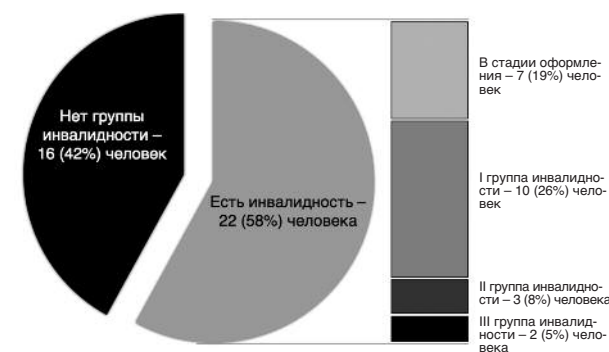
При оценке отдаленных последствий инсульта у пациентов II фазы проекта также выявлены положительные результаты (рис. 2). У 42% пациентов наблюдались полное восстановление утраченных функций и возвращение к привычному образу жизни. У 22 (58%) человек установлена группа инвалидности, из них у 10 определена I, у 3 – II и 2 – III группа. В процессе оформления направления на медико-социальную экспертизу на момент оценки находились 7 человек. Однако по-прежнему большую часть пациентов со стойким ограничением жизнедеятельности составляли лица с I группой инвалидности.

Реализация пилотного проекта способствовала сокращению продолжительности реабилитационных этапов во II фазе. Кроме этого, выявлено снижение летальности на I этапе реабилитации во II фазу проекта. Обеспечено успешное внедрение и функционирование мультидисциплинарных бригад в составе врачей неврологов и ЛФК, эрготерапевтов, клинических психологов, инструкторов-методистов и логопедов, что позволило повысить эффективность маршрутизации на всех этапах реабилитационного процесса и способствовало улучшению функционирования пациентов (по данным шкалы Рэнкин). Таким образом, по результатам реализации пилотного проекта получены данные о более высоком уровне жизнедеятельности пациентов после курсов реабилитации во II фазу пилотного проекта, выявлена тенденция к снижению показателей общей заболеваемости, уровня летальности и инвалидизации населения при ОНМК, что свидетельствует о более высокой эффективности мультидисциплинарной модели реабилитации.

Заключение

По результатам анализа медико-статистических показателей за 2015–2017 гг. выявлена тенденция к снижению общей заболеваемости, летальности и первичной инвалидности, в том числе среди трудоспособного населения.

Рис. 2. Социальные исходы у пациентов II фазы проекта (n=38), проходивших реабилитацию в МСЧ №11, через 6 мес после завершения реабилитационных мероприятий.
Fig. 2. Social outcomes in patients of phase II of the project (n=38), who took rehabilitation courses in medical unit №11 6 months after rehabilitation program was finished.



Результаты оценки клинической эффективности новой модели медицинской реабилитации показали снижение летальности на I этапе реабилитации у пациентов, перенесших инсульт; показатели модифицированной шкалы Рэнкин после курсов реабилитации были ниже во II фазу пилотного проекта.

Более высокие уровни функционирования пациентов после курсов реабилитации во II фазу пилотного проекта, а также показатели тяжести инвалидности, характеризующие социальные исходы ОНМК, свидетельствуют об эффективности новой мультидисциплинарной модели реабилитации.

Внедрение новой мультидисциплинарной модели медицинской реабилитации позволило отработать механизм четкой маршрутизации пациентов после ОНМК на 3 этапах медицинской реабилитации, что в экономическом аспекте дает возможность управлять сроками госпитализации на I и II этапах медицинской реабилитации.

Реализация мультидисциплинарной модели будет способствовать более эффективному внедрению методологии МКФ в практическую деятельность отделений и центров медицинской реабилитации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Иванова Г.Е., Белкин А.А., Беляев А.Ф. и др. Пилотный проект «Развитие системы медицинской реабилитации в Российской Федерации». Общие принципы и протокол. Вестн. Ивановской мед. академии. 2016; 21 (1): 6–14.
[Ivanova G.E., Belkin A.A., Belyaev A.F. et al. Pilotnyi projekt "Razvitie sistemy meditsinskoi reabilitatsii v Rossiiskoi Federatsii". Obshchie printsipy i protokol. Vestn. Ivanovskoi med. akademii. 2016; 21 (1): 6–14 (in Russian).]
- Иванова Г.Е., Белкин А.А., Беляев А.Ф. и др. Пилотный проект «Развитие системы медицинской реабилитации в Российской Федерации». Система контроля и мониторинга эффективности медицинской реабилитации при острых нарушениях мозгового кровообращения. Вестн. Ивановской мед. академии. 2016; 21 (1): 19–22.
[Ivanova G.E., Belkin A.A., Belyaev A.F. et al. Pilotnyi projekt "Razvitie sistemy meditsinskoi reabilitatsii v Rossiiskoi Federatsii". Sistema kontrolya i monitorirovaniya effektivnosti meditsinskoi reabilitatsii pri ostrykh narusheniakh mozgovogo krovoobrashcheniya. Vestn. Ivanovskoi med. akademii. 2016; 21 (1): 19–22 (in Russian).]
- Шмонин А.А., Аронов Д.М., Белкин А.А. и др. Пилотный проект «Развитие системы медицинской реабилитации в Российской Федерации». Протокол второй фазы. Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова. 2016; 23 (2): 27–34.
[Shmonin A.A., Aronov D.M., Belkin A.A. et al. Pilotnyi projekt "Razvitie sistemy meditsinskoi reabilitatsii v Rossiiskoi Federatsii". Protokol vtoroi fazy. Uchenye zapiski Sankt-Peterburgskogo

- gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. akad. I.P.Pavlova. 2016; 23 (2): 27–34 (in Russian).]
4. Сковрцова В.И., Иванова Г.Е., Гудкова В.В. и др. Принципы ранней реабилитации больных с инсультом. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт (Прил.). 2002; 7: 28–33.
[Skvortsova V.I., Ivanova G.E., Gudkova V.V. et al. Printsipy rannei reabilitatsii bol'nykh s insult'om. Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. Insult (Pril.). 2002; 7: 28–33 (in Russian).]
 5. Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья. ВОЗ, 2001.
[Mezhdunarodnaia klassifikatsiia funktsionirovaniia, ogranichenii zhiznedeiatel'nosti i zdorov'ia. VOZ, 2001 (in Russian).]
 6. Бронников В.А., Смышек В.Б., Мавликаева Ю.А. и др. Об унификации методических подходов к оценке эффективности реабилитации пациентов с последствиями инсульта на экспертном и реабилитационном этапах с учетом принципов международной классификации функционирования. Вестн. Всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии. 2017; 4: 56–70.
[Bronnikov V.A., Smychek V.B., Mavlikaeva Yu.A. et al. Ob unifikatsii metodicheskikh podkhodov k otsenke effektivnosti reabilitatsii patsientov s posledstviimi insult'a na ekspertnom i reabilitatsionnom etapakh s uchedom printsiptov mezhdunarodnoi klassifikatsii funktsionirovaniia. Vestn. Vserossiiskogo obshchestva spetsialistov po mediko-sotsial'noi ekspertize, reabilitatsii i reabilitatsionnoi industrii. 2017; 4: 56–70 (in Russian).]
 7. Бронников В.А., Смышек В.Б., Мавликаева Ю.А. и др. Оценка восстановления двигательных функций у постинсультных пациентов в процессе комплексной реабилитации с использованием роботизированной кинезиотерапии. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016; 9: 30–4.
[Bronnikov V.A., Smychek V.B., Mavlikaeva Yu.A. et al. Otsenka vosstanovleniia dvigatel'nykh funktsii u postinsul'tnykh patsientov v protsesse kompleksnoi reabilitatsii s ispol'zovaniem robotizirovannoi kinezioterapii. Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2016; 9: 30–4 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Бронников Владимир Анатольевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. медико-социальной экспертизы и комплексной реабилитации ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера», ФГБОУ ВО ПГНИУ. E-mail: bronnikov66@mail.ru

Мавликаева Юлия Анатольевна – д-р мед. наук, проф. каф. медико-социальной экспертизы и комплексной реабилитации ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера», ФГБОУ ВО ПГНИУ. E-mail: mavlikaeva@mail.ru

Склянная Ксения Александровна – канд. мед. наук, ассистент каф. медико-социальной экспертизы и комплексной реабилитации ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера». E-mail: skks1008@mail.ru

Сыромятникова Людмила Илариовна – д-р мед. наук, проф. каф. преподавания внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера». E-mail: ilarievna@gmail.com

Энгаус Роман Ефимович – канд. мед. наук, ассистент каф. анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера». E-mail: engaus@icloud.com

Vladimir A. Bronnikov – D. Sci. (Med.), Prof., Wagner Perm State Medical University, Perm State National Research University. E-mail: bronnikov66@mail.ru

Yuliya A. Mavlikaeva – D. Sci. (Med.), Prof., Wagner Perm State Medical University, Perm State National Research University. E-mail: mavlikaeva@mail.ru

Kseniya A. Sklyannaya – Cand. Sci. (Med.), Wagner Perm State Medical University. E-mail: skks1008@mail.ru

Lyudmila I. Syromyatnikova – D. Sci. (Med.), Prof., Wagner Perm State Medical University. E-mail: ilarievna@gmail.com

Roman E. Engaus – Cand. Sci. (Med.), Wagner Perm State Medical University. E-mail: engaus@icloud.com

Статья поступила в редакцию / The article received: 19.08.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 31.10.2019

Атипичный рассеянный склероз: особенности дифференциальной диагностики. Клинический случай концентрического склероза Бало

Е.В. Блохина^{✉1}, Е.В. Искандер², Э.Ю. Соловьева²

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница №13» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

[✉]koshak005@gmail.com

Аннотация

В статье приведено описание клинического случая пациентки с концентрическим склерозом Бало (КСБ). КСБ характеризуется поражением белого вещества головного мозга, имеющим концентрическую, слоистую структуру, в которой воспаление распространяется из центра и чередуется с визуально неизменными участками белого вещества. Произведен анализ научной литературы, и представлен краткий обзор об этиологии данного заболевания, терапии. МРТ-картина, данные катамнеза (исход заболевания и результаты повторной магнитно-резонансной томографии головного мозга) позволили нам обосновать наличие истинного КСБ с доброкачественным течением. Сложность диагностики заключалась в дифференциальном диагнозе между КСБ, инфекционным поражением головного мозга, а также другими атипичными формами рассеянного склероза из-за отсутствия четких диагностических критериев данного заболевания. Рандомизированных клинических исследований терапии КСБ ввиду неоднородного течения и редкости самого заболевания на данный момент немного. Консенсус среди большинства ученых и клиницистов, основанный на описанных клинических случаях, заключается в том, что кортикостероиды являются рекомендуемой терапией 1-й линии. В ситуациях, когда ответ на кортикостероиды оказывается недостаточным, вопрос остается открытым. Альтернативные варианты, такие как плазмаферез, циклофосфамид и внутривенный иммуноглобулин, могут применяться у отдельных пациентов. Однако данных все еще недостаточно, чтобы делать выводы о преимуществе одного из этих методов лечения.

Ключевые слова: концентрический склероз Бало, атипичный рассеянный склероз.

Для цитирования: Блохина Е.В., Искандер Е.В., Соловьева Э.Ю. Атипичный рассеянный склероз: особенности дифференциальной диагностики.

Клинический случай концентрического склероза Бало. Consilium Medicum. 2019; 21 (9): 100–102. DOI: 10.26442/20751753.2019.9.190427

Clinical Case

Atypical multiple sclerosis: special aspects of differential diagnosis. A clinical case of Balo concentric sclerosis

Ekaterina V. Blokhina^{✉1}, Evgeny V. Iskander², Ella Yu. Solovyova²

¹City Clinical Hospital №13, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

[✉]koshak005@gmail.com

Abstract

The article presents a clinical case of a patient with Balo concentric sclerosis (BCS). BCS is characterized with brain white matter lesions with concentric layer structure where inflammation process goes from the center and interchanges with non-affected white matter. Literature analysis was performed and a short review of the disorder etiology and treatment is presented. MRI data, catamnesis (disorder outcome and results of repeated brain magnetic resonance imaging) allowed to prove a benign BCS. Differential diagnosis between CBS, infectious brain disorders and other atypical multiple sclerosis forms was a diagnostics challenge because of the absence of established diagnostic criteria for the disorder. Very few randomized clinical studies of CBS treatment exist at present because of the disorder heterogenic course and rareness. According to the consensus of scientists and clinical practitioners based on the presented clinical cases, corticosteroids are considered a recommended first line therapy. In cases of insufficient corticosteroids effectiveness the issue remains open. Alternative treatment methods such as plasma exchange, cyclophosphamide, and intravenous immunoglobulin can be used in some patients. Although there are still not enough data available to conclude on the advantages of one of the treatment methods.

Key words: Balo concentric sclerosis, atypical multiple sclerosis.

For citation: Blokhina E.V., Iskander E.V., Solovyova E.Yu. Atypical multiple sclerosis: special aspects of differential diagnosis. A clinical case of Balo concentric sclerosis. Consilium Medicum. 2019; 21 (9): 100–102. DOI: 10.26442/20751753.2019.9.190427

Концентрический склероз Бало (КСБ) был впервые описан Отто Марбургом в 1906 г., однако широко известен он стал после того, как в 1928 г. венгерский невролог Джозеф Бало описал студента с правосторонним гемипарезом и оптиконеврозом, у которого на аутопсии были выявлены очаги демиелинизации, описанные как концентрический периаксиальный энцефалит. КСБ принято относить к атипичным формам рассеянного склероза (РС) наряду с болезнью Марбурга, тумерозоподобным РС, болезнью Шильдера и острой геморрагической лейкоэнцефалопатией, хотя практическая значимость такой классификации на сегодняшний день представляется сомнительной. Долгое время КСБ был посмертным диагнозом, однако распространение магнитно-резонансной томографии (МРТ) привело к лучшей прижизненной диагностике и более высокой выживаемости [1].

КСБ характеризуется поражением белого вещества головного мозга (ГМ), имеющим концентрическую, слоистую структуру, в которой воспаление распространяется

из центра и чередуется с визуально неизменными участками белого вещества.

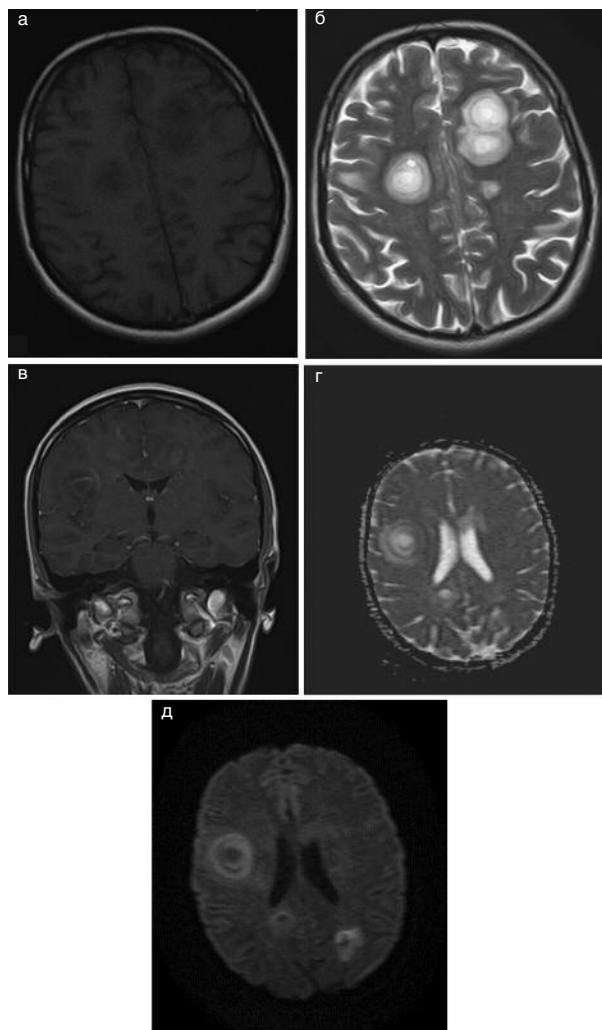
В связи с редкостью данного заболевания затруднительно дать точную оценку эпидемиологическим данным. Средний возраст манифестации болезни 34 года при разбросе от 3 до 62 лет. Женщины болеют в 2 раза чаще, чем мужчины. Ранее считалось, что данное заболевание распространено в основном среди азиатов, однако появляется все больше данных, говорящих о достаточно высокой распространенности КСБ среди европейцев. Таким образом, вопрос о влиянии факторов окружающей среды и популяционно-генетической предрасположенности остается дискуссионным [1, 2].

Приводим клинический случай пациентки, находившейся на лечении в городской клинической больнице №13 г. Москвы.

Больная П., 47 лет, поступила в стационар в сопровождении мужа. Сама больная жалоб не предъявляла из-за сниженной критики к своему состоянию. Из анамнеза извест-

Рис. 1. МРТ ГМ пациентки при поступлении. На серии снимков в разных последовательностях определяются множественные образования, имеющие слоистую, кольцевидную структуру, с минимальным перифокальным отеком, а также с истинным ограничением диффузии. На T1-ВИ (а) определяется феномен «черных дыр». Гиперинтенсивный сигнал от образований на T2-ВИ (б) имеет несколько меньшие размеры, чем на диффузно взвешенном изображении (г) и ИКД-карте (д). На постконтрастных T1-ВИ (в) определяется слабое накопление контраста, имеющего кольцевидный и облаковидный (изображение не представлено) паттерны.

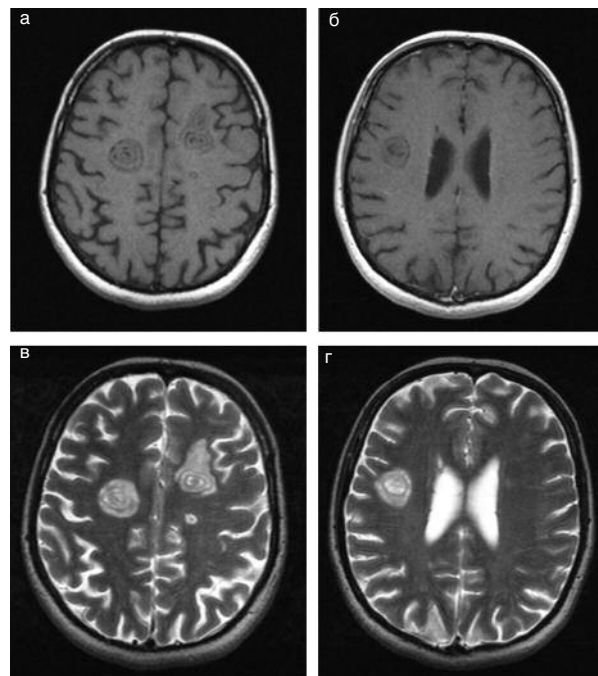
Fig. 1. Brain MRI at admission. MRI series in different sequences show multiple lesions with alternating layers, concentric structure and minimal perifocal edema as well as restricted diffusion. T1-weighted image (a) shows "black holes" phenomena. Area of hyperintense signal from lesions is smaller on T2-weighted scan (b) than on diffusion weighted imaging (d) and ADC (e). On post-contrast T1-weighted images (c) weak contrast enhancement with concentric and cloud-like (no images presented) patterns is seen.



но, что неделю назад отмечала катаральные явления, подъем температуры до 37,5°C. Участковым терапевтом был выставлен диагноз «острый бронхит», в связи с чем назначена антибактериальная терапия. Через два дня состояние больной ухудшилось. Больная стала заторможенной, некритичной, дурашливой. Со слов мужа, ранее тяжелыми соматическими и психическими заболеваниями не страдала, однако у больной в анамнезе имело место наличие высокого титра антител к токсоплазме (в быту имела частый контакт с сельскохозяйственными животными). Объективно состояние средней степени тяжести. В неврологическом статусе: сознание ясное, в месте, времени и собственной личности ориентирована. Отмечается идеокинетическая апраксия, речевая продукция сохранена, речь не нарушена. Парез взора по вертикали, влево, центральный парез лицевого нерва слева, центральный левосторонний гемипарез до 4 баллов. Сухожильные рефлексы на верхних и нижних

Рис. 2. МРТ ГМ пациентки спустя 3 мес. На серии снимков определяется положительная динамика в виде отсутствия перифокального отека и накопления контрастного вещества. На T1-ВИ (а, б) стали определяться перемежающиеся гипо- и изотенсивные кольца. На T2-ВИ (в, г) размеры образований уменьшились в диаметре.

Fig. 2. Brain MRI of the patient after 3 months. MRI series show positive dynamics presented by absence of perifocal edema and contrast enhancement. T1-weighted images (a, b) show alternating hypo- and hyperintense concentric rings. T2-weighted images (c, d) show decrease of the lesion size.



конечностях D<S, высокие, с расширением рефлексогенных зон и клонусами стоп. Патологический рефлекс Бабинского, Россолимо слева. Брюшные рефлексы отсутствуют. Координаторные пробы выполняет с динамической атаксией слева. Чувствительная сфера интактна. Обращал на себя внимание насильственный плач.

По результатам МРТ ГМ определяются множественные гипointесивные образования ГМ, имеющие неоднородную концентрическую структуру и накапливающее по периферии контрастное вещество. Помимо этого определяются значительные изменения слизистой оболочки верхнечелюстных, основной пазух, ячеек решетчатого лабиринта воспалительного характера с признаками обострения процесса (рис. 1).

Выявленные изменения вещества ГМ дифференцировали между множественными абсцессами, в частности паразитарной этиологии, паранеопластическим процессом и атипичными формами РС (КСБ). Серологические маркеры токсоплазмоза, трихинеллеза, описторхоза, эхинококкоза, аспергиллеза, токсокароза и ВИЧ-инфекции выявлены не были, что позволило с высокой долей вероятности исключить инфекционный характер образований. Кроме того, был обнаружен патологический тип синтеза иммуноглобулина G: олигоклональный иммуноглобулин G в ликворе и поликлональный иммуноглобулин G в сыворотке крови (2-й тип синтеза), что позволило начать пульс-терапию метилпреднизолоном 1000 мг, внутривенно в течение 7 дней с последующим переходом на пероральный прием преднизолона в дозе 60 мг каждый день в течение месяца с последующим снижением дозы на 5 мг каждую неделю до полной отмены.

На фоне терапии у пациентки постепенно регрессировала неврологическая симптоматика. Спустя 3 мес больной выполнена повторная МРТ ГМ, по результатам которой отмечалась положительная динамика (рис. 2).

Учитывая отсутствие в данном клиническом случае каких-либо специфических лабораторных исследований и отличительных клинических симптомов, уточнить диагноз помогают методы нейровизуализации и данные катамнеза.

Рандомизированных клинических исследований терапии КСБ ввиду неоднородного течения и редкости самого заболевания на данный момент немного. Консенсус среди большинства ученых и клиницистов, основанный на описанных клинических случаях, заключается в том, что кортикостероиды являются рекомендуемой терапией 1-й линии. В ситуациях, когда ответ на кортикостероиды оказывается недостаточным, вопрос остается открытым. Альтернативные варианты, такие как плазмаферез, циклофосфамид и внутривенный иммуноглобулин, могут применяться у отдельных пациентов. Однако данных все еще недостаточно, чтобы делать выводы о преимуществе одного из этих методов лечения [1].

Для МРТ-картины КСБ характерно наличие чередующихся изоинтенсивных и гипоинтенсивных колец на T1-взвешенном изображении (T1-ВИ) и гиперинтенсивных на T2-взвешенном изображении (T2-ВИ). Контрастное усиление в основном наблюдается по периферии очага поражения, но может быть и диффузным, что заставляет задуматься, появляются ли данные кольца одновременно или постепенно, со временем. При КСБ может отмечаться истинное ограничение диффузии с наибольшим измеряемым коэффициентом диффузии (ИКД) в центре очага, уменьшающегося по направлению к периферии [3].

На сегодняшний день обзоры клинических случаев наглядно иллюстрируют, что поражения ГМ с данным паттерном встречается не только у больных КСБ, но также и у больных типичным РС, тумерозоподобным РС, острым рассеянным энцефаломиелитом, оптикомиелит-ассоциированными расстройствами, CADASIL. В таких ситуациях при достоверно установленном диагнозе данные очаги принято называть Бало-подобными. Для точной верификации диагноза необходимо динамическое наблюдение в специализированных центрах, занимающихся демиелини-

зирующими заболеваниями центральной нервной системы [1, 4].

В связи с отсутствием четких магнитно-резонансных критериев КСБ, а именно размера очага, количества колец демиелинизации, характера ограничения диффузии и накопления контрастного вещества, бывает сложно провести дифференциальную диагностику. Так, в одних случаях при прогрессировании заболевания возможно слияние колец демиелинизации, что делает его неотличимым от тумерозоподобного РС, в других случаях на фоне наличия концентрических очагов поражения вещества ГМ одновременно могут выявляться очаги демиелинизации менее 2 см, отвечающие критериям типичного РС [4].

Таким образом, концентрический паттерн демиелинизации могут опосредовать разные патогенетические механизмы повреждения ГМ, таким образом, решающее значение имеет биопсия. В нашем случае данные катамнеза (исход заболевания и результаты повторного МРТ ГМ) не дают оснований считать такую картину заболевания Бало-подобной, а позволяют утверждать о наличии истинного КСБ с доброкачественным течением.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Hardy TA, Miller DH. Baló's concentric sclerosis. *Lancet Neurol* 2014; 13 (7): 740–6.
- Попова Е.В. и др. Атипичный рассеянный склероз – концентрический склероз Бало: два клинических наблюдения и обзор. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2017; 117 (2): 50–3.
[Popova E.V. et al. Atipichnyi rasseiannyi skleroz – kontsentricheski skleroz Balo: dva klinicheskikh nabludeniia i obzor. *Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2017; 117 (2): 50–3 (in Russian).]
- Ripellino P et al. Clues on Baló's concentric sclerosis evolution from serial analysis of ADC values. *Int J Neurosci* 2016; 126 (1): 88–95.
- Hardy TA, Tobin WO, Lucchinetti CF. Exploring the overlap between multiple sclerosis, tumefactive demyelination and Baló's concentric sclerosis. *Multiple Sclerosis J* 2016; 22 (8): 986–92.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Блохина Екатерина Валерьевна – врач-невролог ГБУЗ ГКБ №13. E-mail: koshak005@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1974-5638>

Искандер Евгений Владимирович – студент 6-го курса ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: local93@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5629-1850>

Соловьева Элла Юрьевна – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии ФДПО ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: ellasolovieva@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1256-2695>

Ekaterina V. Blokhina – doctor-neurologist, City Clinical Hospital №13. E-mail: koshak005@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1974-5638>

Evgeny V. Iskander – 6th year Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: local93@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5629-1850>

Ella Yu. Solovyova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: ellasolovieva@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1256-2695>

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.06.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 31.10.2019

Вклад биорегуляционной терапии в лечение заболеваний костно-мышечной системы. Резолюция по результатам форума 01.03.2019

И.С. Дыдыкина[✉], Е.Г. Зоткин, П.С. Коваленко

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

[✉]dydykina_is@mail.ru

Аннотация

В статье обсуждаются результаты форума, посвященного биорегуляционной терапии, ее вкладу в лечение пациентов, страдающих различными заболеваниями, в том числе болезнями костно-мышечной системы. Предпосылкой для возникновения, развития и внедрения биорегуляционной терапии в клиническую практику послужил факт о несоответствии между эволюцией защитных механизмов и изменений окружающей среды. Очевидно, что увеличение продолжительности жизни способствует росту распространенности хронических заболеваний, прежде всего таких, как ожирение, гипертония, сахарный диабет 2-го типа, рак, заболевания костно-мышечной системы. Накопление коморбидных состояний является ограничением или противопоказанием для использования традиционных средств терапии боли и воспаления, в особенности нестероидных противовоспалительных препаратов. Учитывая широкую распространенность заболеваний костно-мышечной системы, важными составляющими лечения пациентов являются обоснование биорегуляционной терапии и использование биорегуляционных препаратов многопланового действия с высоким профилем безопасности. В статье рассмотрены доказательства эффективности и безопасности многокомпонентных препаратов природного происхождения Траумель® С и Цель® Т, возможность их использования в комплексной терапии боли и воспаления при острых и хронических заболеваниях костно-мышечной системы.

Ключевые слова: лечение боли и воспаления, болезни костно-мышечной системы, остеоартроз, нестероидные противовоспалительные препараты, биорегуляционные препараты, фитотерапия, Траумель С, Цель Т.

Для цитирования: Дыдыкина И.С., Зоткин Е.Г., Коваленко П.С. Вклад биорегуляционной терапии в лечение заболеваний костно-мышечной системы. Резолюция по результатам форума 01.03.2019. Consilium Medicum. 2019; 21 (9): 103–109. DOI: 10.26442/20751753.2019.9.190612

Conference proceeding

Contribution of bioregulatory therapy in treatment of musculoskeletal system disorders. Resolution of the results of 01.03.2019 meeting

Irina S. Dydykina[✉], Evgenii G. Zotkin, Polina S. Kovalenko

Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

[✉]dydykina_is@mail.ru

Abstract

The article discusses the results of the meeting dedicated to bioregulatory therapy and its contribution to treatment of patients with various disorders including musculoskeletal system disorders. Inconsistency between evolution of defense mechanisms and environment changes was a prerequisite for appearance, development and introduction of bioregulatory therapy in clinical practice. It is evident that increase in life expectancy results in increase of prevalence of chronic disorders, in the first place such as obesity, hypertension, type II diabetes mellitus, cancer, and musculoskeletal system disorders. Increase in number of comorbidities is a limitation of counterindication for the use of traditional medications for pain and inflammation treatment, in particular non-steroid anti-inflammatory drugs. Taking into account high prevalence of musculoskeletal system disorders the rationale of bioregulatory treatment and use of bioregulatory medications with multiple effects with high safety profile are essential components of patients' management. The article discusses evidence of effectiveness and safety of polycapillary herbal medications Traumeel® S and Zeel® T, opportunities of their use in complex treatment of pain and inflammation in acute and chronic musculoskeletal system disorders.

Key words: pain and inflammation treatment, musculoskeletal system disorders, osteoarthritis, non-steroid anti-inflammatory drugs, bioregulatory medications, phytotherapy, Traumeel S, Zeel T.

For citation: Dydykina I.S., Zotkin E.G., Kovalenko P.S. Contribution of bioregulatory therapy in treatment of musculoskeletal system disorders. Resolution of the results of 01.03.2019 meeting. Consilium Medicum. 2019; 21 (9): 103–109. DOI: 10.26442/20751753.2019.9.190612

Биорегуляция – это активный биологический процесс, вызываемый фармакологическим или нефармакологическим терапевтическим вмешательством, которое способно оптимизировать или восстановить саморегуляцию биологических систем и сетей. Последние могут быть представлены молекулярными, генетическими, клеточными и органными сетями. Биорегуляционная терапия – подход, основанный на укреплении и поддержании внутренних механизмов организма (саморегуляции и самовосстановлении). Возникновение биорегуляционной системной медицины связано с изучением несоответствия между окружающей средой и эволюцией защитных механизмов. Гены, предназначенные для защиты от истощения, инфекций, травм и хищников, в настоящее время в отсутствие некоторых из этих опасностей могут вносить вклад в увеличение частоты «современных болезней человека». Увеличение продолжительности жизни, в свою очередь, спо-

собствует росту распространенности хронических заболеваний, прежде всего таких, как ожирение, гипертония, сахарный диабет 2-го типа, рак, заболевания костно-мышечной системы. В патогенезе приобретенных заболеваний особое внимание уделяется нарушениям гомеостаза и хроническому воспалению [1–4].

Основное отличие биорегуляционного подхода от методов традиционной терапии заключается в том, что обеспечивается комплексное воздействие на организм в целом, а не на отдельные молекулы, клетки и поврежденные органы. Такой подход гармонично дополняет традиционную терапию и позволяет усилить ее влияние на патогенетический механизм развития заболевания. Поддерживая таким образом механизмы жизнедеятельности, удастся предупредить негативные проявления и последствия традиционной терапии, что чрезвычайно актуально при лечении пациентов с тяжелой хронической и коморбидной

патологией. Задачами современной медицины являются не только устранение причины и симптомов заболевания, но и восстановление здоровья через механизмы ауторегуляции. Успешность лечения определяется возможностью предупредить и предотвратить прогрессирование хронических заболеваний, обеспечить индивидуальный подход при выборе лечения, улучшая при этом качество жизни пациентов. Традиционные методы терапии предполагают «линейное» мышление, с выделением одного-двух факторов, которым придается особое значение. Биорегуляторная терапия действует в «сетевом режиме», для нее важны взаимодействия между компонентами всей сети. Этот подход чрезвычайно актуален и востребован при лечении пациентов с заболеваниями костно-мышечной системы.

Болезни костно-мышечной системы (БКМС) занимают одно из лидирующих мест в структуре общей заболеваемости. По данным Росстата, в 2014 г. они превысили заболеваемость сердечно-сосудистыми заболеваниями и составили 4 млн 647 тыс. случаев по сравнению с 4 млн 205 тыс. случаев патологии сердечно-сосудистой системы. По данным эпидемиологических исследований БКМС представлены прежде всего неспецифической болью в спине [5, 6], остеоартрозом (ОА) [7–9] и патологией околосуставных мягких тканей – тендинитами, бурситами, теносиновитами, миалгиями разной локализации [10]. Несмотря на многообразие нозологических форм БКМС, различие этиологических факторов возникновения заболевания, есть общие для всех БКМС механизм и закономерности развития локального (системного) воспаления, которые лежат в основе возникновения боли. Воспаление может протекать субклинически, распространяться на сухожилия и связки, вызывать стойкое напряжение мышц, нарушение биомеханики, недостаточность антиноцицептивных механизмов и иметь признаки периферической и центральной сенситизации [11, 12]. Для БКМС характерно возникновение острой или хронической боли в суставах, периартикулярных и мягких тканях. Течение БКМС сопровождается функциональными нарушениями, ограничением самообслуживания, нарушением сна, снижением качества жизни, возникновением тревоги, депрессии, обострением коморбидных состояний, что приводит к снижению трудоспособности и инвалидизации. Затраты на лечебные и реабилитационные мероприятия чрезвычайно велики, являются социально-экономическим бременем для экономики нашей страны и экономик других стран мира. Так, в США финансовые потери из-за хронической боли составляют 240 млрд дол. в год [13], из них 75% – выплаты по инвалидности. Хроническая боль увеличивает риск смерти независимо от социальных и демографических факторов. Что касается последнего, то особенность нынешней ситуации – неуклонное увеличение численности населения старшего возраста. По данным среднего варианта прогноза Федеральной службы государственной статистики, доля граждан старше трудоспособного возраста в Российской Федерации увеличится в 2016–2025 гг. с 24,6 до 27% и составит 39,9 млн человек. Сохранится гендерная диспропорция населения старше трудоспособного возраста (на начало 2015 г. на 1 тыс. мужчин в возрасте 60 лет и старше приходилось 1854 женщины) [14].

Известно, что показатели индивидуального здоровья ухудшаются с возрастом. Около 80% лиц старшего поколения страдают хроническими заболеваниями. В среднем у одного человека старше 60 лет выявляются четыре-пять различных хронических заболеваний. Затраты на медицинскую помощь пациентам 70 лет и старше в 7 раз превышают стоимость лечения 16–64-летних. Потребность в оказании первичной медико-санитарной и специализированной медицинской помощи гражданам старшего поколения выше, чем лицам трудоспособного возраста [15].

Остеоартрит – наиболее распространенная форма поражения суставов (мелких, средних, крупных). В современном

определении ОА (принято OARSI в июне 2017 г.) акцент делается на то, что в основе болезни лежат клеточный стресс и деградация экстрацеллюлярного матрикса, которые инициируют микро- и макроповреждения, активацию неадекватного восстановительного ответа, запускают провоспалительные пути врожденного иммунитета. Болезнь начинается как молекулярное расстройство (нарушение метаболизма тканей сустава) с последующими анатомическими и/или физиологическими расстройствами (деградация хряща, нарушение ремоделирования кости, формирование остеофитов, воспаление и снижением функции сустава) [16].

Основные клинические проявления ОА: боль (острая или хроническая, преимущественно механическая и у подавляющего большинства ноцицептивная, разной степени интенсивности и локализации), ограничение подвижности суставов, снижение качества жизни. Исследователи отмечают, что болезнь «помолодела». Клинические и рентгенологические признаки ОА отмечаются в том числе в возрасте 30–40 лет. По данным эпидемиологических исследований российских ученых ОА коленных и/или тазобедренных суставов страдает 13% населения России старше 18 лет. По данным официальной статистики, в 2016 г. в России общая заболеваемость ОА составила 4 285 464 или 3 646,3 случая на 100 тыс. взрослого населения, а первичная заболеваемость – 683,4 случая на 100 тыс. взрослого населения. Однако эти данные не отражают истинную распространенность ОА в нашей стране [17, 18].

Выбор терапии ОА предполагает анализ факторов риска и прогноз заболевания, возраст пациента на момент возникновения заболевания или назначения лечения, спектр коморбидных состояний, локализацию и степень выраженности изменений в суставе (суставах), фенотип ОА, анализ доказательной базы эффективности и безопасности препаратов, которые планируется использовать, и многое другое. Лечение должно быть направлено прежде всего на уменьшение боли и улучшение функционального состояния пациента, улучшение качества его жизни. Как правило, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются препаратами выбора лечения боли и воспаления при ОА. Благодаря всестороннему анализу удалось обозначить клинические проявления, факторы риска и меры профилактики «ожидаемых» и серьезных неблагоприятных реакций, индуцированных приемом НПВП, прежде всего поражения желудочно-кишечного тракта, нарушения агрегации тромбоцитов, функции почек, негативное влияние на сердечно-сосудистую систему и систему кровообращения. Назначение НПВП ограничено или противопоказано пациентам с высоким риском тромбоэмболических осложнений (неконтролируемая артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, прием оральных антикоагулянтов, состояние после перенесенного инфаркта миокарда, инсульта, тромбоза); с хронической болезнью почек, язвой желудка или желудочно-кишечным кровотечением в анамнезе, бронхиальной астмой и др. Так, анализ публикаций, посвященных НПВП-гастропатиям, свидетельствует, что за 10 лет (с 1997 по 2008 г.) смертность от кровотечений и перфорации при язвенной болезни снизилась с 11,6 до 7,4%, однако среди больных, получавших ацетилсалициловую кислоту и НПВП, смертность от кровотечений и перфорации возросла с 14,7 до 20,9%. В Москве 34,6% случаев госпитализаций с диагнозом «острое желудочно-кишечное кровотечение» связаны с приемом НПВП [19]. Этой категории больных должны быть назначены локальные средства терапии и/или альтернативные средства снижения боли (биорегуляторные препараты или анальгетики с центрального механизма действия). Всем больным необходима ортопедическая коррекция (использование наколенников, реклинаторов, фиксаторов для суставов, грудно-поясничные бандажи и пр.). Европей-

ским обществом по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO) в 2014 г. впервые предложен единый «пошаговый» алгоритм лечения ОА, который успешно внедрен во многих странах мира, в том числе в России. Алгоритм ESCEO позволяет обновлять и адаптировать руководящие принципы лечения (при тщательном анализе доказательств), определять приоритетность мероприятий в зависимости от клинических проявлений заболевания, эффективности проводимого лечения с учетом коморбидности. Эти рекомендации являются первым опытом создания подробного алгоритма, который позволяет врачам разных специальностей ориентироваться в многочисленных методах лечения ОА и выбирать адекватную терапию на различных стадиях развития заболевания [20].

Особое место в лечении БКМС и, в частности, ОА уделено топическим (локальным) формам НПВП и использованию препаратов, в состав которых входят капсаицин или другие вещества химического и природного происхождения с противовоспалительным и анальгетическим действием. Именно вопросы безопасности объясняется широкое внедрение в клиническую практику методов локальной терапии боли. В тех случаях, когда процесс носит ограниченный характер (моно-, олигоартрит), а также в ситуациях, когда требуется купировать боль и воспаление в мягких периапартулярных тканях (миозит, бурсит, теносиновит и др.), топические анальгетики имеют преимущество перед системным использованием НПВП. Топические анальгетики самостоятельно или в сочетании с НПВП способствуют уменьшению боли при интенсивном болевом синдроме. Применение топических анальгетиков может уменьшить потребность в НПВП, что важно для пожилых и коморбидных пациентов с высоким риском развития неблагоприятных реакций. Накожное нанесение лекарственного средства создает повышенную концентрацию препарата над местом воспаления, при этом в общий кровоток поступает лишь незначительное количество действующего вещества, что позволяет избежать системных нежелательных эффектов.

Разработаны специальные требования, которым должны соответствовать лекарственные препараты для локального применения: высокая эффективность при лечении заболевания, т.е. препарат должен обладать анальгетическими свойствами; отсутствие местных токсических и аллергических реакций, связанных с применением препарата; способность проникать через кожу, достигая органа-мишени; концентрация препарата в сыворотке крови не должна достигать уровня, приводящего к зависимым от дозы побочным эффектам; метаболизм и выведение препарата должны быть такими же, как при системном применении.

Учитывая, что применение традиционных лекарственных средств при ОА с различными механизмами действия не позволяет в полной мере добиться клинического эффекта, предлагается использовать альтернативные воздействия. К одному из таких методов относят биорегуляторную терапию (терапию многокомпонентными препаратами с низкими концентрациями активных веществ). Биорегуляторные препараты – это лекарственные средства, получаемые из растительного сырья и минералов. В настоящее время для их производства используется около 500 видов лекарственных трав. Состав биорегуляторных препаратов подобран эмпирически, а их эффективность подтверждена долгими годами использования в клинической практике. Особую популярность приобрели препараты, созданные в Германии несколько десятков лет назад (компания «Biologische Heilmittel Heel»). В настоящее время для практического применения в терапии заболеваний опорно-двигательного аппарата (ОДА) выпущены многокомпонентные препараты, получившие название Цель[®] Т (Zeel T) и Траумель[®] С

(Traumeel S), в различных формах: раствор для инъекций, таблетки, капли и мазь для наружного применения. Эти лекарственные формы позволяют варьировать схему терапии, адаптируя ее к конкретным обстоятельствам и индивидуальным предпочтениям пациента.

Цель[®] Т и Траумель[®] С исследованы в масштабных рандомизированных исследованиях, а также методами геномики изучено влияние Траумель[®] С на воспалительный процесс. Подобный подход с применением новых технологий и анализом огромного массива данных впервые использован для оценки эффективности препаратов для терапии заболеваний ОДА. Компоненты препарата оказывают влияние на высвобождение провоспалительных цитокинов, которые играют ведущую роль в развитии и завершении воспаления [21]. В эксперименте на животных показано, что терапия индуцированного артроза препаратом Цель[®] Т привела к уменьшению эрозий хряща по сравнению с контрольной группой. При этом уровень васкуляризации был во много раз меньше, чем в группе сравнения. Цель[®] Т обладает способностью ингибировать сосудисто-эндотелиальный фактор роста [22]. Считается, что эффект многокомпонентных препаратов значительно превышает изолированное действие каждого из ингредиентов за счет явления синергизма. В литературе имеются ссылки на несколько рандомизированных клинических и наблюдательных исследований, в которых продемонстрирован клинический эффект препарата Траумель[®] С при острых травматических повреждениях различных мягких тканей (эпикондилитах, тендинитах), травматическом гемартрозе, синдроме карпального канала, «замороженном плече» [23]. В 2014 г. опубликованы результаты рандомизированного клинического исследования MOZaT с включением 232 пациентов с ОА коленного сустава [24]. На фоне терапии двумя препаратами Траумель[®] С и Цель[®] Т внутрисуставно на протяжении 3 нед отмечено достоверное снижение интенсивности боли (на 60%) по сравнению с исходным состоянием при оценке по шкале WOMAC. Совместное введение препаратов Траумель[®] С и Цель[®] Т оказалось значительно эффективнее плацебо.

Многокомпонентные препараты являются логичным выбором для лечения БКМС. Траумель[®] С обеспечивает биорегуляторный многоцелевой подход к лечению воспаления. В отличие от НПВП механизм действия не связан с ингибированием циклооксигеназы. Траумель[®] С оказывает влияние на транскрипцию генов, отвечающих за синтез провоспалительных и проразрешающих факторов, направляя течение воспаления по физиологическому пути, значительно снижая риск хронизации процесса. При доказанной терапевтической эффективности для препарата Траумель[®] С характерны минимальное количество побочных эффектов и отсутствие взаимодействий с другими лекарственными средствами в отличие от широко назначаемых НПВП.

На основании экспертных заключений, представленных на симпозиуме, роль препарата Траумель[®] С в терапии оценивалась с учетом данных клинических исследований и терапевтического опыта. В итоге Траумель[®] С признан препаратом выбора при острых и хронических состояниях, а также обострениях хронических процессов [25]. Такая терапия помогает достигать оптимальных результатов при лечении травм и заболеваний ОДА, обеспечивая различные варианты терапии для широкого спектра патологий, при этом Траумель[®] С является частью общего арсенала используемых лекарственных средств.

Во время симпозиума докладчики обсудили доказательную базу препаратов Траумель[®] С и Цель[®] Т, а также поделились опытом биорегуляторной терапии заболеваний ОДА.

В одном из докладов [А.В. Болдин – д-р мед. наук, доц. каф. восстановительной медицины, реабилитации и ку-

Схема назначения препарата Траумель® С в исследовании Д.Х. Хайбуллиной Regiment of the medication of Traumeel® S (D. Haibullina)	
1-й вариант	2-й вариант
1-й день – 0,5 мл внутримышечно	1-й день – 0,5 мл внутримышечно
2-й день – 2,2 мл внутримышечно и далее по 2,2 мл внутримышечно 3 раза в неделю	2-й день – 2,2 мл паравертебрально №5 и далее по 2,2 мл внутримышечно 3 раза в неделю
Средняя длительность курса применения препарата составила 5 нед	Средняя длительность курса применения препарата составила 5 нед

ртортологии, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)] описан опыт применения препаратов Траумель® С, Цель® Т и Дискус композитум в лечении болевого синдрома при цервикобрахиалгии. Актуальность проблемы обеспечивается высокой распространенностью заболевания (65% людей в популяции), трудоспособным возрастом пациентов (20–59 лет), приобретением длительной нетрудоспособности, связью с сосудистыми заболеваниями головного мозга и головными болями, резистентностью к общепринятой терапии и ее частыми осложнениями. Хорошо зарекомендовала себя комплексная схема терапии, включающая препараты Траумель® С, Цель® Т и Дискус композитум. По результатам отмечены:

- снижение выраженности болевого синдрома (1–2 балла по визуальной аналоговой шкале – ВАШ);
- уменьшение количества болевых мышечных пунктов и значительное снижение их болевой активности;
- увеличение объема активных и пассивных движений в шейном отделе позвоночника и правом плечевом суставе;
- полный регресс функциональной гипотонии заинтересованных мышц;
- улучшение общего состояния, активности и настроения;
- отсутствие осложнений и побочных эффектов от лечения.

Успешный опыт применения препарата Траумель® С показан при остеоартрите (К.В. Раймиев – канд. мед. наук, доц. каф. терапии и ревматологии им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова»). Суммарно 10 инъекций (2 упаковки), длительность лечения – 3 нед. На 4 визитах оценивались переносимость, эффективность и реактогенность (первый, два промежуточных и последний). У пациентов была достоверно позитивная динамика по ВАШ, индексам Лекена и WOMAC.

Большой интерес вызвал доклад Д.Х. Хайбуллиной (канд. мед. наук, доц. каф. неврологии КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, засл. врач РФ). Исследование применения препарата Траумель® С в неврологии на большой группе 100 пациентов, 32 человека с болью в шейном отделе позвоночника, 44 – с болью в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, 24 – с болью в грудном отделе позвоночника. Все больные разделены на группы согласно схемам терапии: 40 пациентов – терапия НПВП, 45 – терапия НПВП + Траумель® С, 15 – Траумель® С (см. таблицу).

Оценка болевого синдрома по ВАШ проводилась до начала лечения, на 7, 14-й дни и через 1 мес. Самое быстрое уменьшение болевого синдрома отмечено в группе НПВП + Траумель® С, самое медленное – в группе Траумель® С. Однако через месяц показатели снижения боли в группе Траумель® С превосходили показатели группы НПВП. В снижении вертебральной симптоматики лучший результат показала терапия НПВП + Траумель® С, а группы НПВП и Траумель® С были на одном уровне. При этом 75% пациентов оценили эффективность препарата Траумель® С на отлично и хорошо. Таким образом, авторы пришли к выводам:

- При лечении боли в спине комбинация НПВП с препаратом Траумель® С более эффективна, чем монотерапия.
- При комбинированной терапии (НПВП + Траумель® С) острота боли по субъективной оценке пациентов уменьшается раньше, чем при монотерапии НПВП или Траумель® С.

• Вертеброневрологическая симптоматика (по шкале оценки вертеброневрологической симптоматики) при использовании комбинированной терапии (НПВП + Траумель® С) также уменьшается раньше, чем при монотерапии.

- Комбинированное применение препаратов Траумель® С и Цель® Т снижает частоту рецидивов боли в спине.
- Включение препарата Траумель® С в виде локальной инъекционной терапии в комплексное лечение цервикогенной головной боли позволяет уменьшить частоту рецидивов у пациентов в течение года.
- Нежелательные явления представлены гриппоподобным синдромом (2,8%), который проявился на 1 и 2-ю инъекцию и не требовал какого-либо лечения. У пациентов с местными аллергическими реакциями (1,7%) препарат отменен.

В докладе об эффективности применения биорегуляционных препаратов у подростков (О.Н. Хамидулина – канд. мед. наук, врач травматолог-ортопед из Екатеринбург) описаны случаи:

- Пациентка 12 лет с диагнозом: люмбагия. Миофасциальный болевой синдром. Спондилез в области поясничного отдела позвоночника.

Назначенная схема терапии:

1. Траумель® С и Цель® Т* (раствор для инъекций). По 1 ампуле внутримышечно с интервалом в 3 дня (всего 5 инъекций).

2. Траумель® С (мазь) местно 2–3 раза в сутки до 3–4 нед.

- Пациентка 13 лет с диагнозом: артралгия левого коленного сустава. Исход перелома надколенника. Синозит.

Схема терапии:

1. Траумель® С и Цель® Т* (раствор для инъекций). По 1 ампуле внутримышечно 1 раз в 3 дня (10 инъекций).
2. Траумель® С (мазь) местно 2–3 раза в сутки 1 мес.

Эффект в обоих случаях: уменьшение болевого синдрома после 3 инъекций, практически полное купирование болевого синдрома через 2 нед.

Представлен клинический случай (П.С. Коваленко – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой») пациентки 50 лет с диагнозом: первичный генерализованный ОА, узелковая форма (узлы Гебердена): двухсторонний гонартроз 2-й степени, функциональная недостаточность 1–2, двухсторонний артроз плечевых суставов, теносинозит коленных суставов. Тендинит сухожилья надостной и подостной мышц двусторонний. Поперечное плоскостопие. Ожирение 1-й степени.

Назначенная схема терапии:

- Контроль индекса массы тела. Регулярные занятия лечебной физкультурой, изометрические упражнения ежедневно, упражнения для кистей, посещение бассейна, аквааэробика; ношение супинаторов, стелек.
- Дипацереин по 50 мг (1 капсуле) в сутки первые 2 нед, далее по 50 мг 2 раза в сутки в течение 4 мес.
- Цель® Т внутримышечно по 1 ампуле (2,2 мл) 2 раза в неделю 4–5 нед.
- Цель® Т мазь – локально на область плечевых и коленных суставов 2–3 раза в день в течение 4–5 нед.
- Траумель® С периартикулярно в область правого коленного сустава по 1 ампуле (2,2 мл) 1–2 раза в неделю в течение 4 нед.
- Физиотерапевтическое лечение на коленные и плечевые суставы.

В связи с развитием диареи пациентка самостоятельно отменила диацереин через 8 дней его приема. Отмечено увеличение объема движений в плечевых суставах; положительная динамика по ВАШ и WOMAC.

В одном из докладов (Л.Г. Агасаров, Профессиональная ассоциация рефлексотерапевтов, ФГБУ НМИЦ РК Минздрава России) предоставлена информация о результатах применения препарата Дискус композитум у 110 пациентов с пояснично-крестцовой дорсопатией. Достоверное преимущество в группе получающих Дискус композитум (по сравнению с группой плацебо) показано в процентах излеченных пациентов и достижении стабильного эффекта в рефлекторных синдромах и радикулопатиях. Вторым случаем включал в себя применение препарата Плацента композитум у 90 пациентов с пояснично-крестцовой дорсопатией при доминировании сосудистого компонента. Значительное достижение стабильного эффекта в рефлекторных синдромах и радикулопатии достоверно выше в группе Плацента композитум по сравнению с группой плацебо. Здесь же рассмотрены 2 исследования применения препарата Цель* Т: 90 пациентов с пояснично-крестцовой дорсопатией (сравнение с плацебо) и 121 – с пояснично-крестцовой дорсопатией при доминировании сосудистого компонента (сравнение с плацебо). В обоих случаях продемонстрировано значительное преимущество в эффективности лечения и достижении стабильного эффекта в группах, получающих терапию препаратом Цель* Т. Авторы пришли к выводу, что применение препаратов биорегуляционной системной медицины обеспечивает на уровне доказательности достижение быстрого и устойчивого терапевтического эффекта за счет сложения рефлекторного и медикаментозного звеньев технологии.

В настоящее время в клинической практике успешно применяется следующая схема терапии спондилоартроза и дорсопатии: Траумель* С по 1 инъекции 3 раза в неделю с переходом на таблетированную форму в течение 4 нед с последующей оценкой эффективности. В случае мышечных спазмов целесообразно включить в комплексную терапию препарат Спаскупрель* на срок до 6 нед. При наличии симптомов радикулопатии можно рекомендовать Дискус композитум по 1 ампуле 3 раза в неделю 2 нед.

При вялотекущем хроническом артрите применяется следующая схема: препарат Цель* Т инъекции 2 раза в неделю в течение 2 нед с переходом на длительный прием таблеток – до 3 мес. Возможны повторные циклы терапии через 3 мес.

Заключение

Широкая распространенность БКМС, увеличение числа больных, имеющих большой спектр сопутствующих заболеваний, которые ограничивают возможность назначения традиционных средств лечения боли, в первую очередь НПВП, предполагает комплексный подход при выборе лечения. Стратегия ведения пациентов с острой и хронической болью включает необходимость проведения тщательного анализа факторов риска заболевания, возраста пациента, коморбидных состояний, локализации и степени выраженности изменений в суставе (суставах), анализа доказательной базы эффективности и безопасности препаратов, которые планируется использовать. Лечение должно быть направлено прежде всего на уменьшение боли и улучшение функционального состояния.

При назначении и длительном применении НПВП необходимы строжайший динамический контроль состояния и самочувствия, биохимических показателей крови, своевременная отмена препаратов после достижения эффекта или возникновения неблагоприятных реакций. При невозможности назначения системных НПВП для купирования боли или при их недостаточном эффекте целесообразно присоединение биорегуляционных препаратов многопланового действия (Траумель* С и Цель* Т), Дискус

композитум топических анальгетиков. Современные биорегуляционные фитопрепараты доказали свою эффективность и безопасность. В состав этих препаратов НПВП не включены.

Достижения в биологии, биохимии, фармакоэпидемиологии, фармакогенетике, транскриптомике позволят осуществить персонализированный подход при выборе лекарственного средства и профилактических мероприятий с большой точностью, своевременно внести коррективы в план лечения, минимизировать возникновение неблагоприятных реакций. Важными составляющими этих мероприятий являются обоснование и использование безопасных многокомпонентных препаратов многоцелевого действия, способствующих восстановлению биорегуляторных систем организма.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Kotas ME, Medzhitov R. Homeostasis, inflammation, and disease susceptibility. *Cell* 2015; 160 (5): 816–27.
- Scivo R et al. Inflammation as "common soil" of the multifactorial diseases. *Autoimmun Rev*. 2011; 10 (7): 369–374.
- Libby P. Inflammatory mechanisms: the molecular basis of inflammation and disease. *Nutr Rev*. 2007; 65 (12 Pt 2): S140–S146.
- Okin D, Medzhitov R. Evolution of inflammatory diseases. *Curr Biol* 2012; 22 (17): R733–R740.
- Эрдес Ш.Ф., Дубинина Т.В., Галушко Е.А. Боли в нижней части спины в общеклинической практике. *Терапевтический архив*. 2008; 80 (5): 59–61. [Erdes Sh.F., Dubinina T.V., Galushko E.A. Boli v nizhnei chasti spiny v obshcheklinicheskoi praktike. *Therapeutic Archive*. 2008; 80 (5): 59–61 (in Russian).]
- Friedly J, Standaert C, Chan L. Epidemiology of spine care: the back pain dilemma. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2010; 21 (4): 659–77. DOI: 10.1016/j.pmr.2010.08.00
- Litwic A, Edwards M, Dennison E, Cooper C. Epidemiology and burden of osteoarthritis. *Br Med Bull* 2013; 105: 185–99. DOI: 10.1093/bmb/lds038 15
- Zhang Y, Jordan J. Epidemiology of osteoarthritis. *Clin Geriatr Med* 2010; 26 (3): 355–69. DOI: 10.1016/j.cger.2010.03.001
- Murphy L, Helmick C. The impact of osteoarthritis in the United States: a population-health perspective. *Am J Nurs* 2012; 112 (3 Suppl. 1): 13–9. DOI: 10.1097/01.NAJ.0000412646.80054.21
- Millar NL, Murrell GA, McInnes IB. Alarmins in tendinopathy: unravelling new mechanisms in a common disease. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52 (5): 769–79. DOI: 10.1093/rheumatology/kes409
- Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. Боль (практическое руководство для врачей). М.: Изд-во РАМН, 2012. [Iakhno N.N., Kukushkin M.L. Pain (a practical guide for doctors). Moscow: Izd-vo RAMN, 2012 (in Russian).]
- Кукушкин М.Л., Табеева Г.Р., Подчуфарова Е.В. Болевой синдром: патофизиология, клиника, лечение. М.: ИМА-пресс, 2011. [Kukushkin M.L., Tabeeva G.R., Podchufarova E.V. Pain syndrome: pathophysiology, clinic, treatment. Moscow: IMA-press, 2011 (in Russian).]
- Диагностика и лечение боли. Под ред. Дж.Х.Ван Роенна, Дж.А.Пейс, М.И.Преодер. М.: Бином, 2012. [Diagnosis and treatment of pain. Pod red. Dzh.Kh.Van Roenn, Dzh.A.Peis, M.I.Preoder. Moscow: Binom, 2012 (in Russian).]
- http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/
- Распоряжение Правительства Российской Федерации от 05.02.2016 №164-р «Стратегия действий в интересах граждан старшего поколения в Российской Федерации до 2025 года». [Rasporiazhenie Pravitel'stva Rossiiskoi Federatsii ot 05.02.2016 №164-r "Strategia deistvii v interesakh grazhdan starshego pokoleniia v Rossiiskoi Federatsii do 2025 goda" (in Russian).]
- <https://oarsi.org/research/standardization-osteoarthritis-definitions/>
- Фоломеева О.М., Галушко Е.А., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США. *Науч.-практ. ревматология*. 2008; 4. [Folomeeva O.M., Galushko E.A., Erdes Sh.F. Rasprostranennost' revmaticheskikh zabolevanii v populiatsiakh vzroslogo naseleniia Rossii i SShA. *Nauch.-prakt. revmatologiya*. 2008; 4 (in Russian).]
- Балабанова Р.М., Дубинина Т.В., Демина А.Б., Кричевская О.А. Заболеваемость болезнями костно-мышечной системы в Российской Федерации в 2015–2016 гг. *Науч.-практ. ревматология*. 2018; 56 (1): 15–21.

- [Balabanova R.M., Dubinina T.V., Demina A.B., Krichevskaja O.A. Zabolvaemost' bolezniami kostno-myshechnoi sistemy v Rossiiskoi Federatsii v 2015–2016 gg. Nauch.-prakt. revmatologiya. 2018; 56 (1): 15–21 (in Russian).]
19. Казюлин А.Н., Гончаренко А.Ю., Маев И.В. Использование ребамипида в качестве гастропротективного и противовоспалительного препарата при НПВП-гастропатиях. Лечебное дело. 2016; 3: 50–9. [Kaziulin A.N., Goncharenko A.Yu., Maev I.V. Ispol'zovanie rebamipida v kachestve gastroprotektivnogo i protivovospalitel'nogo preparata pri NPVP-gastropatiakh. Lechebnoe delo. 2016; 3: 50–9 (in Russian).]
 20. Bruyère O, Cooper C, Pelletier J et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Seminars Arthritis Rheum* 2014; p. 2–11. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014
 21. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B et al; on behalf of the investigators of the Safety of Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs (SOS) Project. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications. A systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS Project). *Drug Saf* 2012; 35: 1127–45.
 22. Barkin RL, Beckerman M, Blum SL et al. Should nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) be prescribed to the older adult? *Drugs Aging* 2010; 27: 775–89.
 23. Evans JM, McMahon AD, McGilchrist MM et al. Topical non-steroidal antiinflammatory drugs and admission to hospital for upper gastrointestinal bleeding and perforation: a record linkage case-control study. *BMJ* 1995; 311: 22–6.
 24. Antman EM, Bennett JS, Daugherty A et al; for the American Heart Association. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2007; 115: 1634–42.
 25. Schneider C. Traumeel – an emerging option to nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the management of acute musculoskeletal injuries. *Int J Gen Med* 2011; 4: 225–34.
 26. Lussignoli S, Bertani S, Metelmann H et al. A homeopathic formulation, on blood-induced inflammation in rats. *Complement Ther Med* 1999; 7: 225–30.
 27. Gonzalez de Vega C, Speed C, Wolfarth B et al. Traumeel vs. diclofenac for reducing pain and improving ankle mobility after acute ankle sprain: a multicentre, randomised, blinded, controlled and non-inferiority trial. *Int J Clin Pract* 2013; 67: 979–89.
 28. Böhmer D, Ambrus P. Treatment of sports injuries with Traumeel ointment: a controlled doubleblind study. *Biol Ther* 1992; 10: 290–300.
 29. Thiel W, Borho B. Posttraumatische Kniegelenksergüsse und intra-artikuläre Traumeel Injektion. *Orthopädische Praxis* 1991; 11: 721–5.
 30. Orizola AJ, Vargas F. The efficacy of Traumeel S versus diclofenac and placebo ointment in tendinous pain in elite athletes: a randomized controlled trial. *Med Sci Sports Med Exerc* 2007; 39 (Suppl. 5): S79, abstract 858.
 31. Gonzalez de Vega C, Speed C, Wolfarth B et al. Traumeel vs. diclofenac for reducing pain and improving ankle mobility after acute ankle sprain: a multicentre, randomised, blinded, controlled and non-inferiority trial. *Int J Clin Pract* 2013; 67: 979–89.
 32. Wolfarth B, Gonzalez de Vega C. Make an impact on your daily practice: the potential role for a natural multi-target medication. *Curr Med Res Opin* 2013.29 (Suppl. 2): 15–9.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Дыдыкина Ирина Степановна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. мониторинга безопасности антиревматических препаратов ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». E-mail: dydykina_is@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2985-8831>

Зоткин Евгений Германович – д-р мед. наук, первый зам. дир. ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». E-mail: ezotkin@mail.ru

Коваленко Полина Сергеевна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. отд. метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза Минздрава России ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». E-mail: polina_dydykina@mail.ru

Irina S. Dydykina – Cand. Sci. (Med.), Nasonova Research Institute of Rheumatology. E-mail: dydykina_is@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2985-8831>

Evgenii G. Zotkin – D. Sci. (Med.), Nasonova Research Institute of Rheumatology. E-mail: ezotkin@mail.ru

Polina S. Kovalenko – Cand. Sci. (Med.), Nasonova Research Institute of Rheumatology. E-mail: polina_dydykina@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.09.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 31.10.2019

Лекарственно-индуцированное головокружение

О.Д. Остроумова^{✉1,2}, Е.С. Акимова¹, М.В. Шаповалова^{2,3}

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» – ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России Москва, Россия;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

[✉]ostroumova.olga@mail.ru

Аннотация

У больных пожилого и старческого возраста головокружение является одним из наиболее часто встречающихся симптомов: его распространенность у лиц старше 65 лет достигает 30%. Головокружение негативно влияет на качество жизни пожилых людей, повышает риски падения. Четкого и единого понятия головокружения не существует. Термин «головокружение» является общим, используемым пациентами для субъективного описания жалоб и симптомов, связанных с разнообразными изменениями ощущений, чувства движения, восприятия или сознания. Специалисты чаще всего классифицируют головокружение на системное (истинное, вертиго) и несистемное. Головокружение в пожилом возрасте представляет собой гериатрический синдром, т.е. может быть вызвано несколькими одновременно действующими факторами, связанными с нарушением функционирования многих органов и систем, поэтому у людей старших возрастных групп поиск причины головокружения затруднен. У 40% пожилых пациентов, предъявляющих жалобы на головокружение, врачи не могут точно установить причину этого симптома, так как головокружение может изначально иметь полиэтиологическое происхождение. К причинам, вызывающим головокружения/вертиго, относятся и определенные лекарственные средства, при применении которых развивается такая нежелательная побочная реакция, как головокружение. В таком случае употребляют термин «лекарственно-индуцированное головокружение/вертиго». К классам препаратов, которые наиболее часто приводят к возникновению головокружения/вертиго, относятся противосудорожные препараты, анестетики, антигипертензивные препараты, антидепрессанты, анальгетики, сахароснижающие препараты, противозачаточные средства, противовоспалительные препараты, препараты для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, седативные средства, транквилизаторы и цитотоксические средства. Оценивая причину головокружения/вертиго у лиц старших возрастных групп, обязательно следует принимать во внимание его возможную причинно-следственную связь с приемом какого-либо лекарственного средства. В этом случае необходимо снижение дозы данного лекарственного средства или полная его отмена (замена на другой препарат, не вызывающий данного побочного эффекта). Современная диагностика и лечение головокружений у больных пожилого и старческого возраста невозможна без привлечения врачей разных специальностей в силу полиэтиологичности данного гериатрического синдрома, с обязательной оценкой/ревизией листа лекарственных назначений.

Ключевые слова: головокружение, вертиго, лекарственно-индуцированное головокружение, лекарственно-индуцированное вертиго, нежелательные побочные реакции лекарственных средств, пожилой и старческий возраст.

Для цитирования: Остроумова О.Д., Акимова Е.С., Шаповалова М.В. Лекарственно-индуцированное головокружение. Consilium Medicum. 2019; 21 (9): 110–119. DOI: 10.26442/20751753.2019.9.190393

Review

Drug-induced dizziness

Olga D. Ostroumova^{✉1,2}, Elizaveta S. Akimova¹, Mariia V. Shapovalova^{2,3}

¹Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

²Russian Clinical and Research Center of Gerontology, leading department of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

[✉]ostroumova.olga@mail.ru

Abstract

In elderly and senile patients, dizziness is one of the most common symptoms: its prevalence in persons older than 65 years reaches 30%. Dizziness has a negative impact on the quality of life of the elderly, increases the risk of falling. There is no clear and unified concept of "dizziness". The term "dizziness" is a generic term used by patients to subjectively describe complaints and symptoms associated with a variety of changes in sensation, sense of movement, perception, or consciousness. Specialists often classify dizziness into systemic (true, vertigo) and non-systemic. Dizziness in the elderly is a geriatric syndrome, i.e. it can be caused by several simultaneously acting factors associated with the disruption of the functioning of many organs and systems, so in people of older age groups, the search for the cause of dizziness is difficult. 40% of elderly patients, presenting complaints of dizziness, doctors can not accurately determine the cause of the symptoms, as dizziness may initially have polyetiologic origin. The causes of dizziness/vertigo include certain drugs, the application of which develops such an undesirable side reaction as dizziness. In this case, the term drug-induced dizziness/vertigo is used. The classes of drugs that most often lead to dizziness/vertigo include anticonvulsants, anesthetics, antihypertensive drugs, antidepressants, analgesics, hypoglycemic drugs, contraceptives, anti-inflammatory drugs, drugs for the treatment of diseases of the cardiovascular system, sedatives, tranquilizers and cytotoxics. When assessing the cause of dizziness/vertigo in persons of older age groups, it is necessary to take into account its possible causal relationship with the intake of any drug. In this case, it is necessary to reduce the dose of this drug or its complete abolition (replacement with another drug that does not cause this adverse effect). Modern diagnosis and treatment of dizziness in elderly and senile patients is impossible without the involvement of doctors of different specialties due to the polyetiology of this geriatric syndrome, with the obligatory assessment/revision of the sheet of medicinal prescriptions.

Key words: dizziness, vertigo, drug-induced dizziness, drug-induced vertigo, adverse drug reaction, older age.

For citation: Ostroumova O.D., Akimova E.S., Shapovalova M.V. Drug-induced dizziness. Consilium Medicum. 2019; 21 (9): 110–119. DOI: 10.26442/20751753.2019.9.190393

У больных пожилого и старческого возраста головокружение является одним из наиболее часто встречающихся симптомов. Распространенность головокружения у лиц старше 65 лет колеблется от 8% среди первично обратившихся за медицинской помощью и до 30% в популяции в целом [1–7]. Головокружение негативно влияет на функциональную ежедневную активность пожилых людей [8–12], оно также существенно повышает риски падения у лиц старших возрастных групп [13].

Термин «головокружение» является общим, используемым пациентами для субъективного описания жалоб и

симптомов, связанных с разнообразными изменениями ощущений, чувства движения, восприятия или сознания [14, 16]. Головокружение является полиэтиологическим синдромом, который может вызвать как стимуляция интактной (неповрежденной) сенсомоторной системы движением (например, физиологическое головокружение), так и патологическая дисфункция любого из органов вестибулярной системы [15]. При этом симптомы, описываемые пациентами, могут сильно отличаться по характеру и интенсивности.

Пациенты могут называть головокружением чувство неустойчивости при ходьбе и шаткость походки, иллюзию

вращения окружающих предметов вокруг себя или самовращение вокруг статичных объектов, ощущение приближающегося обморока, невозможность сосредоточиться, «туман» в голове. Из-за этого многообразия описаний головокружения возникают большое число диагностических ошибок и невозможность дать единое определение понятию «головокружение» [17].

Специалисты чаще всего классифицируют головокружение на системное (истинное, вертиго) и несистемное. Истинным, или системным, головокружением по определению является иллюзия вращения предметов вокруг пациента или самого пациента вокруг своей оси [18]. Чаще всего системным головокружением проявляются заболевания вестибулярной системы, например повреждения внутреннего уха (болезнь Меньера, доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение – ДППГ, вестибулярный нейронит), инсульт или транзиторная ишемическая атака в вертебрально-базилярной системе, вестибулярная мигрень [18, 19]. Несистемное головокружение чаще всего возникает при предобморочных (липотимических) состояниях, нарушениях походки и равновесия, а также при различных психических расстройствах [18]. Оно характеризуется чувством неустойчивости, субъективным или объективным. Субъективное чувство неустойчивости чаще всего встречается именно у пожилых людей, связано с возникающим навязчивым страхом падения, значимая органическая патология при этом отсутствует. Объективное чувство неустойчивости характерно для различных видов атаксии: сенситивной, мозжечковой, лобной, а также может являться следствием ортостатической гипотензии и встречаться при заболеваниях зрительной системы, органов слуха, опорно-двигательного аппарата, экстрапиримидных расстройствах [18, 19]. Одной из самых часто встречающихся форм головокружения является психогенное головокружение. Данная форма головокружения может развиваться первично при отсутствии повреждения вестибулярной системы и возникает, например, в структуре тревожного, депрессивного или соматоформного расстройства [18], а может развиваться вторично у пациентов, уже страдающих вестибулярным головокружением.

Жалобы и описанные ощущения пациентами в каждом конкретном случае при той или иной форме головокружения сильно отличаются. Например, при наличии у пациента ДППГ приступы головокружения возникают при определенном изменении положения тела или головы и длятся от нескольких часов до нескольких месяцев [19–22], а в случае первичного психогенного головокружения это неприятное ощущение может продолжаться непрерывно в течение недель и месяцев [18].

У пожилых людей поиск истинной причины головокружения затруднен, чему способствует множество факторов. Головокружение в пожилом возрасте представляет собой гериатрический синдром, т.е. может быть вызвано несколькими одновременно действующими факторами, связанными с нарушением функционирования многих органов и систем [7, 23–25]. У 40% пожилых пациентов, предъявляющих жалобы на головокружение, врачи не могут точно установить причину этого симптома, так как головокружение может изначально иметь полиэтиологическое происхождение, а также потому, что одновременно у пациента присутствует слишком много факторов, способных индуцировать головокружение [1, 2]. К этим факторам относятся и применение определенных лекарственных средств (ЛС), вызывающих такую нежелательную побочную реакцию (НПР), как головокружение.

При описании пациентом характера головокружения важно понять, является ли головокружение периферическим или центральным в плане этиологии, так как от этого напрямую зависят прогноз и тактика лечения (в первом случае головокружение, как правило, является доброкаче-

ственным, во втором случае часто требуется неотложная помощь). Так как симптомы головокружения неспецифичны, а пациенты в их описании неточны, диагностика может приносить значительные трудности. Несмотря на то что сбор жалоб и анамнеза является неотъемлемой и важнейшей частью дифференциальной диагностики причин головокружения, субъективная характеристика симптомов не позволяет врачу на основании только одного анамнеза выяснить причину головокружения у каждого конкретного пациента [26]. В то же время считается, что на основании знания триггеров, вызывающих головокружение, а также времени и продолжительности приступов можно более точно судить о причине головокружения [26, 27]. В дифференциальной диагностике центрального и периферического головокружений важная роль принадлежит клиническому нейровестибулярному исследованию с анализом нистагма, вестибулоокулярного рефлекса и положения глаз. Для определения причины и характера головокружения также используется физикальное обследование пациента, включающее в себя измерение артериального давления, ортостатическую пробу, исследование сердца и полное неврологическое обследование, оценку характера нистагма и маневр Дикс–Холлпайка. Лабораторные и инструментальные методы обычно не требуются и не являются информативными.

В зависимости от того, является головокружение эпизодическим или постоянным, появляется ли спонтанно или под действием какого-либо триггера, выделяют [28]:

- эпизодическое головокружение, спровоцированное триггером, чаще всего соответствующее диагнозу ДППГ. Данное головокружение необходимо отличать от головокружения при ортостатической гипотензии, которое возникает при переходе из горизонтального положения в вертикальное [28, 29];
- эпизодическое головокружение, возникающее спонтанно. В этом случае приходится проводить дифференциальную диагностику между болезнью Меньера (характерно также снижение или потеря слуха), вестибулярной мигренью и некоторыми неврологическими и психиатрическими заболеваниями [28];
- постоянное вестибулярное головокружение, при котором пациенты жалуются на постоянное головокружение длительностью от нескольких дней до недели. Симптомы могут быть связаны с травматическим, токсическим воздействием, вестибулярным невритом, иметь центральное происхождение, могут сопровождаться тошнотой, рвотой, нистагмом, неустойчивостью походки [28].

Одним из этиологических факторов развития головокружения, в том числе вертиго, являются некоторые ЛС, в таком случае головокружение/вертиго называют лекарственно-индуцированным. На долю лекарственно-индуцированных головокружений приходится 23% от всех случаев головокружения у пожилых людей в учреждениях первичной медицинской помощи [30]. Главным фактором риска развития головокружения в целом и лекарственно-индуцированного головокружения в частности у пациентов пожилого и старческого возраста считают полипрагмазию. Полипрагмазия – это необоснованное одновременное назначение большого количества ЛС, клиническими последствиями которого являются развитие НПР и снижение эффективности фармакотерапии [31]. С повышенным риском возникновения головокружения ассоциировано использование 5 или более ЛС. Так, в популяционном перекрестном исследовании у пациентов пожилого и старческого возраста М. Tinetti и соавт. [7] изучали предрасполагающие факторы, ассоциированные с головокружением. С этой целью авторы создали выборку из 1087 человек в возрасте от 72 лет и старше, постоянно проживающих в Нью-Хейвене, штат Коннектикут, США, в которой оценивали наличие эпизодов головокружения, продолжавшихся не менее

Таблица 1. Группы ЛС, вызывающие лекарственно-индуцированное головокружение/вертиго (с изменениями) [14, 28, 33–35]
Table 1. Groups of medicine remedies (MR) that cause drug-induced dizziness/vertigo (with changes) [14, 28, 33–35]

Группа ЛС	Симптом, механизм развития
Препараты для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта	
Антихолинергические препараты	Головокружение (в том числе вертиго)
Блокаторы H ₂ -гистаминовых рецепторов	Головокружение (в том числе вертиго)
Ингибиторы протонной помпы	Головокружение (в том числе вертиго)
Хелаты и комплексы	Головокружение (в том числе вертиго)
Аналоги простагландинов	Головокружение (в том числе вертиго)
Ингибиторы моторики желудочно-кишечного тракта	Головокружение (в том числе вертиго)
Препараты для лечения хронических заболеваний кишечника	
Аминосалицилаты	Головокружение (в том числе вертиго)
Ингибиторы цитокинов	Головокружение (в том числе вертиго)
Препараты для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы	
Сердечные гликозиды	Головокружение (в том числе вертиго)
Тиазидные и тиазидоподобные диуретики	Головокружение (в том числе вертиго); гипотония, ортостатическая гипотония
Петлевые диуретики	Головокружение (в том числе вертиго). Ототоксичность, гипотония, ортостатическая гипотензия
Калийсберегающие диуретики	Головокружение или вертиго
Антиаритмические препараты	
Ia класс	Головокружение (в том числе вертиго)
Ib класс	Головокружение (в том числе вертиго)
Ic класс	Головокружение (в том числе вертиго)
III класс	Головокружение (в том числе вертиго)
β-АБ	Головокружение или вертиго
Антигипертензивные препараты и препараты, применяемые при лечении сердечной недостаточности	
Вазодилататоры	Головокружение (в том числе вертиго); гипотония, ортостатическая гипотензия
Антигипертензивные препараты центрального действия	Головокружение (в том числе вертиго); гипотония, ортостатическая гипотензия
α-АБ	Головокружение (в том числе вертиго); гипотония, ортостатическая гипотензия
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	Головокружение (в том числе вертиго); гипотония, ортостатическая гипотензия
Блокаторы рецепторов к ангиотензину II	Головокружение (в том числе вертиго); гипотония, ортостатическая гипотензия
Нитраты	Головокружение (в том числе вертиго); гипотония, ортостатическая гипотензия
Блокаторы кальциевых каналов	Головокружение (в том числе вертиго); гипотония, ортостатическая гипотензия
Ангиопротекторы и корректоры микроциркуляции	Головокружение (в том числе вертиго)
Симпатомиметики	Головокружение (в том числе вертиго)
Парентеральные антикоагулянты	Головокружение (в том числе вертиго)
Антиагрегантные средства	Головокружение (в том числе вертиго)
Антифибринолитические и гемостатические препараты	Головокружение (в том числе вертиго)
Факторы свертывания	Головокружение (в том числе вертиго)
Липидснижающие препараты	
Фибраты	Головокружение (в том числе вертиго)
Статины	Головокружение (в том числе вертиго)
Полиненасыщенные жирные кислоты	Головокружение (в том числе вертиго)
Препараты для лечения заболеваний органов дыхания	
Агонисты β ₂ -адренорецепторов	Головокружение (в том числе вертиго)
M-холинолитики	Головокружение (в том числе вертиго)
Муколитики	Головокружение (в том числе вертиго)
Антигистаминные препараты	Головокружение (в том числе вертиго)
Антилейкотриеновые препараты	Головокружение (в том числе вертиго)
Моноклональные антитела	Головокружение (в том числе вертиго)
Препараты для лечения заболеваний центральной нервной системы	
Бензодиазепины	Головокружение (в том числе вертиго, токсическое действие на мозжечок)
Снотворные препараты III поколения	Головокружение (в том числе вертиго)
Противотревожные средства	Головокружение (в том числе вертиго)
Барбитураты	Головокружение (в том числе вертиго)
Антипсихотики	
Типичные антипсихотики	Головокружение (в том числе вертиго)
Атипичные антипсихотики	Головокружение (в том числе вертиго)

Таблица 1. Группы ЛС, вызывающие лекарственно-индуцированное головокружение/вертиго (с изменениями) [14, 28, 33–35] (Продолжение)

Группа ЛС	Симптом, механизм развития
Ингибиторы обратного захвата серотонина	Головокружение (в том числе вертиго)
Трициклические и родственные им антидепрессанты	Головокружение (в том числе вертиго)
Ингибиторы моноаминоксидазы	Головокружение (в том числе вертиго)
Другие антидепрессанты	Головокружение (в том числе вертиго)
Нормотимики	Головокружение (в том числе вертиго)
Стимуляторы центральной нервной системы и препараты, используемые при дефиците внимания и гиперактивности	Головокружение (в том числе вертиго)
Антагонисты 5-HT- рецепторов серотонина	Головокружение (в том числе вертиго)
Антагонисты рецепторов нейрокина-1	Головокружение (в том числе вертиго)
Агонисты серотониновых рецепторов 5-гидрокситриптамина (5-HT-рецепторов)	Головокружение (в том числе вертиго)
Препараты алкалоидов спорыньи	Головокружение (в том числе вертиго)
Противоэпилептические препараты	Головокружение (в том числе вертиго)
<i>Противопаркинсонические ЛС</i>	
Агонисты допаминовых рецепторов	Головокружение (в том числе вертиго)
Ингибиторы моноаминоксидазы В	Головокружение (в том числе вертиго)
Ингибиторы катехолилметилтрансферазы	Головокружение (в том числе вертиго)
Холинолитики центрального действия	Головокружение (в том числе вертиго)
Блокатор тетродотоксин-чувствительных натриевых каналов	Головокружение (в том числе вертиго)
Анальгетики	
<i>Анальгетики неопиоидные</i>	
Салицилаты	Головокружение (в том числе вертиго). Ототоксичность
Анальгетики	Головокружение (в том числе вертиго)
Опиоидные анальгетики	Головокружение (в том числе вертиго)
Препараты, применяемые при инфекционных заболеваниях	
<i>Антибиотики и синтетические антибактериальные средства</i>	
Пенициллины	Головокружение (в том числе вертиго)
Цефалоспорины и другие β-лактамы антибиотики	Головокружение (в том числе вертиго)
Аминогликозиды	Головокружение (в том числе вертиго). Ототоксичность
Тетрациклины	Головокружение (в том числе вертиго). Ототоксичность (миноциклин)
Макролиды	Головокружение (в том числе вертиго). Ототоксичность (телитромицин)
Полимиксины	Головокружение (в том числе вертиго)
Сульфонамиды и триметоприм	Головокружение (в том числе вертиго)
Нитрофураны	Головокружение (в том числе вертиго)
Хинолоны, фторхинолоны	Головокружение (в том числе вертиго)
Противогрибковые препараты	Головокружение (в том числе вертиго). Ототоксичность (амфотерицин В)
Противовирусные средства	Головокружение (в том числе вертиго). Ототоксичность (ганцикловир)
<i>Антипротозойные препараты</i>	
Антималарийные (мефлохин, хлорохин)	Головокружение (в том числе вертиго). Ототоксичность (хлорохин)
Метронидазол и тинидазол	Головокружение (в том числе вертиго)
Противогельминтные препараты (никлозамид)	Головокружение (в том числе вертиго)
Противотуберкулезные препараты	Головокружение (в том числе вертиго)
Препараты для лечения заболеваний эндокринной системы	
<i>Сахароснижающие ЛС</i>	
Пероральные сахароснижающие препараты	Головокружение (в том числе вертиго)
<i>Кортикостероиды</i>	
Глюкокортикостероиды	Головокружение (в том числе вертиго)
Женские половые гормоны (эстрогены, прогестогены, прогестины)	Головокружение (в том числе вертиго)
Гипоталамо-гипофизарные гормоны	Головокружение (в том числе вертиго)
Регуляторы костного метаболизма	Головокружение (в том числе вертиго)
Антитиреоидные препараты	Головокружение (в том числе вертиго)
Другие препараты, используемые для лечения заболеваний эндокринной системы	Головокружение (в том числе вертиго)

Таблица 1. Группы ЛС, вызывающие лекарственно-индуцированное головокружение/вертиго (с изменениями) [14, 28, 33–35] (Окончание)	
Группа ЛС	Симптом, механизм развития
Препараты, использующиеся для лечения гинекологических, урологических заболеваний и применяющиеся в акушерской практике	
Простагландины, окситоцин	Головокружение (в том числе вертиго)
Токолитики	Головокружение (в том числе вертиго)
Топические эстрогены	Головокружение (в том числе вертиго)
Гормональные контрацептивы	Головокружение (в том числе вертиго)
Препараты, применяемые при расстройствах мочеиспускания и недержаниях мочи	Головокружение (в том числе вертиго)
Препараты, применяемые при эректильной дисфункции (синтетический аналог естественного простагладина E ₁ – аллпростадил)	Головокружение (в том числе вертиго)
Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа	Головокружение (в том числе вертиго)
Препараты, применяемые при онкологических заболеваниях, и иммуносупрессоры	
Противоопухолевые препараты	
Противоопухолевые средства растительного происхождения	Головокружение (в том числе вертиго). Ототоксичность (винкалкалоиды, этопозид)
Препараты платины	Головокружение (в том числе вертиго). Ототоксичность
Ингибиторы протеинкиназы	Головокружение (в том числе вертиго)
Другие противоопухолевые препараты (цетуксимаб, трастузумаб)	Головокружение (в том числе вертиго)
<i>Иммуносупрессоры</i>	
Иммунодепрессанты (азатиоприн, мефеномовая кислота)	Головокружение (в том числе вертиго)
Кортикостероиды	Головокружение (в том числе вертиго)
Моноклональные антитела	Головокружение (в том числе вертиго)
Половые гормоны и антагонисты гормонов	Головокружение (в том числе вертиго)
Препараты для парентерального питания и коррекции дефицитных состояний	
Препараты железа	Головокружение (в том числе вертиго)
Препараты витамина B ₁₂	Головокружение (в том числе вертиго)
Препараты витамина D	Головокружение (в том числе вертиго)
Препараты кальция	Головокружение (в том числе вертиго)
Препараты для коррекции обмена веществ	Головокружение (в том числе вертиго)
Препараты, используемые при заболеваниях опорно-двигательного аппарата	
Нестероидные противовоспалительные препараты	Головокружение (в том числе вертиго). Ототоксичность (ацетилсалициловая кислота)
<i>Противоревматические средства</i>	
Антималарийные средства (хлорохин)	Головокружение (в том числе вертиго). Ототоксичность
Антиметаболиты (метотрексат)	Головокружение (в том числе вертиго)
Иммунодепрессанты (лефлуномид, азатиоприн)	Головокружение (в том числе вертиго)
Ингибиторы цитокинов	Головокружение (в том числе вертиго)
Препараты, применяемые при нервно-мышечных заболеваниях	
Миорелаксанты скелетной мускулатуры	Головокружение (в том числе вертиго)
Спазмолитики гладкой мускулатуры	Головокружение (в том числе вертиго)
Препараты, применяемые для лечения глазных болезней	
Топические кортикостероиды	Головокружение (в том числе вертиго). Ототоксичность
Стабилизаторы мембран тучных клеток (лодоксамид)	Головокружение (в том числе вертиго)
Холинолитики (антимускариновые)	Головокружение (в том числе вертиго)
Препараты, использующиеся для терапии глаукомы	
β-АБ (тимолола малеат)	Головокружение (в том числе вертиго)
Симпатомиметики	Головокружение (в том числе вертиго)
Препараты, применяемые для лечения заболеваний уха, горла, носа	
Алкалоид (пилокарпин)	Головокружение (в том числе вертиго)
Препараты, применяемые для лечения заболеваний кожи	
Топические ретиноиды	Головокружение (в том числе вертиго)
Противогрибковые (кетконазол)	Головокружение (в том числе вертиго)
Вакцины	
Менингококковые вакцины	Головокружение (в том числе вертиго)
Холерные вакцины	Головокружение (в том числе вертиго)
Препараты, применяемые для анестезии	
Для общей анестезии (пропофол, средства для нейролептаналгезии, опиоидные анальгетики)	Головокружение (в том числе вертиго)
Для локальной анестезии (лидокаин)	Головокружение (в том числе вертиго)
Примечание. 5-HT – 5-гидрокситриптами́н (5-hydroxytryptamine), серотонин, β-АБ – β-адреноблокаторы, α-АБ – α-адреноблокаторы. Note. 5-HT – 5-hydroxytryptamine, serotonin, β-AB – β-blockers, α-AB – α-blockers.	

Таблица 2. ЛС, на фоне применения которых головокружение является частой или очень частой нежелательной побочной реакцией [33]
Table 2. MR with the use of which dizziness is common or very common adverse reaction [33]

Группа ЛС	Препарат	Частота головокружения (в том числе вертиго)
Препараты для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы		
β-АБ	Ацебутолол	1b
	Бисопролол	1b
	Метопролола тартрат	1b
	Небиволол	1b
	Пиндолол	1b
	Соталола гидрохлорид	1b
α-АБ и β-АБ	Карведилол	1a
α-АБ (+ препараты, влияющие на обмен веществ в предстательной железе, корректоры уродинамики)	Доксазозин	1b
	Тамсулозина гидрохлорид	1b
	Теразозин	1b
Антиаритмические средства	Флекаинида ацетат	1b
Сердечные гликозиды и негликозидные кардиотонические средства	Левосимендан	1b
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	Цилазаприл	1b
	Лизиноприл	1b
	Периндоприл	1b
	Квинаприл	1b
Блокаторы кальциевых каналов	Лерканидипина гидрохлорид	1b
	Верапамила гидрохлорид	1b
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	Лозартан калия	1b
Селективные агонисты I1-имидазолиновых рецепторов	Моксонидин	1b
Антиагрегантные средства	Анагрелид	1b
Статины	Розувастатин	1b
Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа	Силденафил	1b
Препараты для лечения заболеваний центральной нервной системы		
Серотонинергические препараты	Алмотриптан	1b
	Элетриптан	1b
	Палоносетрон	1b
	Ризатриптан	1b
	Суматриптан	1b
	Золмитриптан	1b
Дофаминиметики	Буспирона гидрохлорид	2b
	Каберголин	2b
	Перголид	2a
	Прамипексол	2b
	Разагилин	2b
	Ропинирол	2b
Анксиолитики	Алпразолам	1b
	Лоразепам	1b
Антипсихотические ЛС (нейролептики)	Арипипразол	1b
	Оланзапин	1b
	Кветиапин	1a
Противоэпилептические препараты	Карбамазепин	1a
	Леветирацетам	1b
	Окскарбазепин	1b
	Прегабалин	1a
	Тиагабин	1a
	Топирамат	1b
	Зонисамид	1a

Таблица 2. ЛС, на фоне применения которых головокружение является частой или очень частой нежелательной побочной реакцией [33] (Продолжение)		
Группа ЛС	Препарат	Частота головокружения (в том числе вертиго)
Ингибиторы моноаминоксидазы	Селегилина гидрохлорид	2b
Противопаркинсонические ЛС	Энтакапон	1b
М-, Н-холиномиметики, в том числе антихолинэстеразные ЛС	Донепезила гидрохлорид	1b
	Галантамин	1b
	Ривастигмин	1a
Антидепрессанты: селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	Циталопрам	1b
	Эсциталопрам	1b
	Флуоксетин	1b
	Флувоксамина малеат	1b
	Пароксетин	1b
	Сертралин	1a
Антидепрессанты: селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина	Ребоксетин	1b
Антидепрессанты: селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина	Венлафаксин	1b
Трициклические антидепрессанты	Кломипрамина гидрохлорид	1a
	Дезипрамина гидрохлорид	1b
	Досулепина гидрохлорид	1b
	Тримипрамин	1b
Гетероциклические антидепрессанты	Миртазапин	1b
Атипичные антидепрессанты	Бупропион	1b
Другие нейротропные средства	Мемантина гидрохлорид	1b
Препараты для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта		
Блокаторы H ₂ -гистаминовых рецепторов	Фамотидин	2b
Ингибиторы протонной помпы	Рабепразол натрия	2b
Препараты, применяемые при инфекционных заболеваниях		
<i>Антибиотики и синтетические антибактериальные средства</i>		
Тетрациклины	Тигециклин	1b
Хинолоны, фторхинолоны	Циноксацин	1b
	Ломефлоксацина гидрохлорид	1b, 2b
	Моксифлоксацин	1b
	Норфлоксацин	1b
	Руфлоксацина гидрохлорид	1b
Противомаларийные средства	Мефлохин	1b
Противогрибковые средства	Флуконазол	1b
	Вориконазол	1b
<i>Противовирусные средства</i>		
Противовирусные (за исключением ВИЧ) средства	Энтекавир	1b
	Ганцикловир	1b
	Осельтамивир	1b
	Рибавирин	1b
Средства для лечения ВИЧ-инфекции	Эмтрицитабин	1b
	Энфувиртид	1b
	Фосампренавир	1b
	Индавир	1a
	Ритонавир	1b
	Ставудин	1b
Противовирусные средства, применяемые при лечении ВИЧ-инфекции неуточненной, хронических вирусных гепатитов	Тенофовира дизопроксил	1a
	Валганцикловир	1b

Таблица 2. ЛС, на фоне применения которых головокружение является частой или очень частой нежелательной побочной реакцией [33] (Окончание)

Группа ЛС	Препарат	Частота головокружения (в том числе вертиго)
Препараты, применяемые при онкологических заболеваниях и средства-иммуносупрессоры		
<i>Иммуносупрессоры</i>		
Рекомбинантные моноклональные антитела к фактору некроза опухоли α	Адалимуаб	1b
	Инфликсимаб	1b
Другие иммунодепрессанты	Лефлуномид	1b
	Микофеноловая кислота	1b
	Такролимус	1b
<i>Противоопухолевые препараты</i>		
Моноклональные антитела	Цетуксимаб	1a
	Натализумаб	1b
	Трастузумаб	1b
Алкилирующие препараты	Цисплатин	2a
Ингибиторы тирозинкиназ	Сунитиниб	1b
Препараты для лечения заболеваний эндокринной системы, гормональные препараты, в том числе для лечения опухолей		
Гормоны гипоталамуса, гипофиза, гонадотропины и их антагонисты	Атозибан	1b
	Тиротропин альфа	1b
Сахароснижающие ЛС	Метформина гидрохлорид	1b
	Пиоглитазон	1b
	Росиглитазона малеат	1b
Гормоны щитовидных и паращитовидных желез, их аналоги и антагонисты	Паратиреоидные гормоны	1b
	Цинакальцет	1b
Эстрогены, гестагены, их гомологи и антагонисты	Эксеместан	1b
	Левоноргестрел	1b
Противоопухолевые гормональные средства и антагонисты гормонов	Летрозол	1b
	Пегвисомант	1b
Средства, влияющие на нервно-мышечную передачу		
Миорелаксанты	Ботулинический токсин типа А	1b
	Дантролен натрия	1b
Анальгетики		
Опиоидные анальгетики	Бупренорфин	1b
	Метадона гидрохлорид	1b
	Пентазоцин	1b
	Трамадол	1a
Средства для коррекции нарушений при алкоголизме, токсико- и наркомании		
Блокаторы опиоидных рецепторов	Налтрексона гидрохлорид	1b
НПВП		
НПВП-производные пропионовой кислоты	Дексипрофен	1b
НПВП-производные салициловой кислоты	Ацетилсалицилат лизина	1b, 2b
НПВП-производные уксусной кислоты	Сулиндак	1b
Анестетики		
Местные анестетики	Левобупивакаина гидрохлорид	1b
Общие анестетики	Оксибат натрия	1b
Офтальмологические средства		
α -Адреномиметики	Бримонидин тартрат	1b
М-холиномиметики	Пилокарпина гидрохлорид	1b
Препараты, применяемые для лечения других заболеваний		
Ферменты и антиферменты	Миглустат	1a
Витамины и витаминоподобные средства	Препараты никотиновой кислоты	1b
	Третиноин	1a
Корректоры метаболизма костной и хрящевой ткани	Неридронат натрия	1b
	Терипаратид	1b
Регуляторы потенции	Варденафил	1b

Примечание: а – очень частые ($\geq 10\%$), b – частые ($\geq 1\%$ и $< 10\%$), 1 – препараты, вызывающие головокружение (в том числе вертиго), 2 – вызывают ототоксичность, которая может сопровождаться головокружением или звоном в ушах, связанными с повреждением лабиринта; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

Note: a – very common ($\geq 10\%$), b – common ($\geq 1\%$ and $< 10\%$), 1 – drugs that cause dizziness (including vertigo), 2 – drugs that cause ototoxicity which may be accompanied by dizziness or tinnitus which are associated with ear labyrinth lesion; NSAIDs – nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

1 мес, проявления головокружения и ряд демографических, медицинских и психологических факторов. О наличии головокружения сообщили 261 (24%) участник, 56% людей с головокружением описали свои ощущения, а 74% сообщили о пусковых триггерах, вызывающих головокружение. Скорректированные относительные риски для факторов, связанных с головокружением, составили 1,69 (95% доверительный интервал – ДИ 1,24–2,30) для тревоги, 1,36 (95% ДИ 1,02–1,80) – для депрессии, 1,27 (95% ДИ 0,99–1,63) – для нарушения слуха, 1,30 (95% ДИ 1,01–1,68) – для приема 5 и более ЛС, 1,31 (95% ДИ 0,92–1,87) – для постуральной гипотензии, 1,34 (95% ДИ 0,95–1,90) – для нарушения баланса, 1,31 (95% ДИ 1,00–1,71) – для перенесенного инфаркта миокарда. Скорректированный относительный риск возникновения головокружения составил 1,38 (95% ДИ 1,27–1,49) для каждого дополнительного фактора. Следует обязательно помнить о том, что риск развития НПР, в том числе головокружения/вертиго, при применении ЛС у пожилых пациентов всегда выше из-за особенностей их организма, обусловленных старением, изменениями фармакокинетики и фармакодинамики ЛС [32].

В настоящее время идентифицировано очень большое количество лекарственных препаратов, способных вызвать при их использовании головокружение, в том числе вертиго. В работе G. Cianfrone и соавт. [33] приведены 642 препарата, обладающих данными побочными эффектами, которые встречаются с различной частотой. Группы ЛС, вызывающие НПР – головокружение/вертиго, представлены в табл. 1 [33], также приведены механизмы развития головокружения/вертиго в том случае, если эти механизмы известны. В табл. 2 приведены те ЛС, при применении которых головокружение как НПР возникает часто (в $\geq 1\%$ и $< 10\%$ случаев) или очень часто (в $\geq 10\%$ случаев) [33].

Исходя из данных, представленных в табл. 1 и 2, можно сделать вывод о том, что существует очень много ЛС, на фоне приема которых у пациентов возникает головокружение, в том числе вертиго. Данные препараты относятся к самым разным фармакологическим группам и применяются для лечения самых разнообразных заболеваний, начиная от терапии сердечно-сосудистых заболеваний или сахарного диабета и заканчивая лечением глазных заболеваний или заболеваний кожи. Данная НПР является очень распространенной и может встречаться в практике врачей всех специальностей, существенно снижая качество жизни пациентов, особенно пожилого и старческого возраста. S. Chimirri и соавт. [14] провели исследование, целью которого являлось изучение данных, взаимосвязанных с возникновением головокружения, в том числе вертиго, возникших при приеме определенных ЛС. Авторы отмечают, что к классам препаратов, которые наиболее часто приводят к возникновению головокружения, в том числе вертиго, относятся противосудорожные препараты, анестетики, антигипертензивные препараты, антидепрессанты, анальгетики, сахароснижающие ЛС, противозачаточные средства, противовоспалительные препараты, препараты для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, седативные средства, транквилизаторы и цитотоксические средства [14]. Комбинации перечисленных классов препаратов между собой, а также с другими ЛС, которые также могут вызывать головокружение или вертиго, повышают вероятность развития головокружения, а также влияют на характер жалоб.

Выраженность симптоматики и характер описываемых пациентами жалоб значительно варьирует при приеме различных групп ЛС, что, по мнению авторов, может говорить о различных механизмах возникновения данной НПР. Например, головокружение может возникнуть вследствие токсического влияния некоторых ЛС на органы слуха. Некоторые ЛС (см. табл. 1 и 2) обладают довольно выраженной ототоксичностью [33]. Ототоксичность определяется способностью определенных лекарственных

препаратов токсично воздействовать на структуры внутреннего уха (особенно улитку и вестибулярные клетки) или слуховой нерв, существенно снижая слух и вызывая вертиго [33]. Препараты могут воздействовать как на улитку, вестибулярную систему, так и на обе эти структуры [36, 37]. Чаще всего токсическое повреждение проявляется звоном в ушах, головокружением, гиперакузией или глухотой. Головокружение в этом случае является НПР и прекращается при снижении дозы или отмене лекарственного препарата. Однако в некоторых случаях ототоксическое действие препаратов может привести к полной и необратимой потере слуха и стать причиной сильнейшего постоянного головокружения [36–38]. Отягощенная по тугоухости или глухоте наследственность, снижение слуха до начала приема ототоксического препарата, беременность, одновременное воздействие факторов, способных локально увеличивать количество свободных радикалов, старческий возраст могут существенно ускорить повреждение и развитие необратимых последствий.

Очень важно на ранних этапах обнаружить возникновение повреждений и их прогрессирующее развитие, скорректировать дозировку потенциально ототоксического ЛС или полностью его отменить [33]. Чаще всего при воздействии ототоксичных препаратов повреждаются оба внутреннего уха, а постепенное медленно прогрессирующее снижение слуха, сопровождающееся развитием головокружения, в клинической практике можно и не заметить, не уделить должного внимания данным симптомам и, следовательно, не оказать вовремя необходимую помощь.

Необходимо всегда принимать во внимание, особенно при работе с пациентами пожилого и старческого возраста, что головокружение у пациентов, принимающих определенные группы лекарственных препаратов, может являться лекарственно-индуцированным, и на него можно повлиять, снизив дозу ЛС или полностью отменив данный препарат. Разумеется, в каждом конкретном клиническом случае необходимо оценивать пользу и риск при приеме конкретного ЛС, которые зависят от множества факторов, включая и наличие определенных генетических мутаций, и индивидуальную чувствительность организма пациента к препарату. В случае приема ототоксичных препаратов нельзя забывать о том, что головокружение связано с повреждением токсинами структур внутреннего уха или слухового нерва, и может являться предиктором более серьезных нарушений, например глухоты. Но даже если лекарственно-индуцированное головокружение не связано напрямую с ототоксичностью ЛС, оно все равно снижает качество жизни пациентов, увеличивает риск падения у больных пожилого и старческого возраста, влияет на работоспособность, эмоциональную и социальную сферы жизни.

Таким образом, лекарственно-индуцированное головокружение/вертиго является частой НПР при применении большого количества ЛС из разных классов, особенно у лиц пожилого и старческого возраста. Оно повышает риск падений, влияет на повседневную активность больных и их работоспособность, снижает качество жизни, может являться предиктором серьезных нарушений, например глухоты, если механизм его развития связан с ототоксичностью. Оценивая причину головокружения/вертиго у лиц старших возрастных групп, обязательно следует принимать во внимание его возможную причинно-следственную связь с приемом какого/каких-либо ЛС. В этом случае необходимо снижение дозы данного/данных ЛС или полная его/их отмена (замена на другой препарат, не вызывающего данного побочного эффекта). Современная диагностика и лечение головокружений у больных пожилого и старческого возраста невозможна без привлечения врачей разных специальностей в силу полиэтиологичности данного гериатрического синдрома, с обязательной оценкой/ревизией листа лекарственных назначений.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Maarsingh OR, Dros J, Schellevis FG et al. Dizziness reported by elderly patients in family practice: prevalence, incidence, and clinical characteristics. *BMC Family Practice* 2010; 11 (2). DOI: 10.1186/1471-2296-11-2
- Stam H, Harting T, van der Sluijs M et al. Usual care and management of fall risk increasing drugs in older dizzy patients in Dutch general practice. *Scandinavian J Primary Health Care* 2016; 34 (2): 165–71. DOI: 10.3109/02813432.2016.1160634
- Aggarwal NT, Bennett DA, Bienias JL et al. The prevalence of dizziness and its association with functional disability in a biracial community population. *J Gerontol Biol Sci Med Sci* 2000; 55 (5): 288–92. PMID: 10819319
- Cigolle CT, Langa KM, Kabeto MU et al. Geriatric conditions and disability: The Health and Retirement Study. *Ann Int Med* 2007; 147 (3): 156–64. PMID: 17679703
- Kammerlind AS, Håkansson JK, Skogberg MC. Effects of balance training in elderly people with nonperipheral vertigo and unsteadiness. *Clin Rehabilitation* 2001; 15 (5): 463–70. DOI: 10.1191/026921501680425180
- Lasisi AO, Gureje O. Disability and quality of life among community elderly with dizziness: report from the Ibadan study of ageing. *J Laryngology Otolaryngology* 2010; 124 (9): 957–62. DOI: 10.1017/S0022215110000538
- Tinetti ME, Williams CS, Gill TM. Dizziness among older adults: a possible geriatric syndrome. *Ann Int Med* 2000; 132 (5): 337–44.
- Dros J, Maarsingh OR, Beem L et al. Impact of dizziness on everyday life in older primary care patients: a cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes* 2011; 9 (1): 44. DOI: 10.1186/1477-7525-9-44
- Mueller M, Strobl R, Jahn K. Impact of vertigo and dizziness on self-perceived participation and autonomy in older adults: results from the KORA-Age study. *Quality of Life Research* 2014; 23 (8): 2301–8. DOI: 10.1007/s11366-014-0684-x
- Olsson Möller U, Hansson EE, Ekdahl C et al. Fighting for control in an unpredictable life – a qualitative study of older persons' experiences of living with chronic dizziness. *BMC Geriatrics* 2014; 14: 97. DOI: 10.1186/1471-2318-14-97
- Stam H, Wisse M, Mulder B et al. Dizziness in older people: at risk of shared therapeutic nihilism between patient and physician. A qualitative study. *BMC Family Practice* 2016; 17: 74. DOI: 10.1186/s12875-016-0474-3
- Tinetti ME, Williams CS, Gill TM. Health, functional, and psychological outcomes among older persons with chronic dizziness. *J Am Geriatrics Society* 2000; 48 (4): 417–21.
- Deandrea S, Lucenteforte E, Bravi F et al. Risk Factors for Falls in Community-dwelling Older People. *Epidemiology* 2010; 21 (5): 658–68. DOI: 10.1097/EDE.0b013e3181e89905
- Chimiri S, Aiello R, Mazzitello C et al. Vertigo/dizziness as a Drugs' adverse reaction. *J Pharmacol Pharmacotherapeut* 2013; 4 (1): 104–9. DOI: 10.4103/0976-500X.120969
- Dieterich M. Dizziness. *Neurologist* 2004; 10 (3): 154–64.
- Saccomano SJ. Dizziness, vertigo and presyncope: What's the difference? *Nurse Prac* 2012; 37 (12): 46–52. DOI: 10.1097/01.NPR.0000422206.92550.5b
- Парфенов В.А., Остроумова Т.М., Остроумова О.Д. Артериальная гипертензия и головокружение: существует ли взаимосвязь? Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019; 15 (1): 125–9. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-1-125-129 [Parfenov V.A., Ostroumova T.M., Ostroumova O.D. Arterial hypertension and vertigo: is there a connection? Rational pharmacotherapy in cardiology. 2019; 15 (1): 125–9. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-1-125-129 (in Russian).]
- Zamergrad M.V. Основные проблемы диагностики и лечения вестибулярного головокружения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2010; 2 (3): 17–21. DOI: 10.14412/2074-2711-2010-95
- [Zamergrad M.V. Osnovnye problemy diagnostiki i lecheniya vestibulyarnogo golovokruzheniya. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika*. 2010; 2 (3): 17–21. DOI: 10.14412/2074-2711-2010-95 (in Russian).]
- Бестужева Н.В. Парфенов В.А., Замеград М.В. Доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение у женщины с артериальной гипертензией и менингиомой. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2014; 114 (4). PMID: 24874329 [Bestuzheva N.V. Parfenov V.A., Zamergrad M.V. Dobrokachestvennoe paroksizmal'noe pozitsionnoe golovokruzhenie u zhenshchiny s arterial'noi gipertenziei i meningiomoj. *Zhurn. nevrologii i psikhiatrii im. S.S.Korsakova*. 2014; 114 (4). PMID: 24874329 (in Russian).]
- Hamann KF. Benign paroxysmal positioning vertigo: a disease explainable by inner ear mechanics. *J ORL Relat Spec* 2006; 68 (6): 329–33. DOI: 10.1159/000095285
- Hornibrook J. Benign Paroxysmal Positional Vertigo (BPPV): History, Pathophysiology, Office Treatment and Future Directions. *Int J Otolaryngol* 2011; 2011: 1–13. DOI: 10.1155/2011/835671
- Jacob RG, Furman JM. Psychiatric consequences of vestibular dysfunction. *Cur Opin Neuro* 2001; 14 (1): 41–6.
- Kao AC, Nanda A, Williams CS, Tinetti ME. Validation of dizziness as a possible geriatric syndrome. *J Am Geriatrics Society* 2001; 49 (1): 72–5.
- Gassmann KG, Rupprecht R. Dizziness in an older community dwelling population: a multifactorial syndrome. *J Nutr Health Ag* 2009; 13 (3): 278–82.
- Gomez F, Curcio CL, Duque G. Dizziness as a geriatric condition among rural community-dwelling older adults. *J Nutr Health Ag* 2011; 15 (6): 490–7.
- Kerber KA, Newman-Toker DE. Misdiagnosing dizzy patients. Common pitfalls in clinical practice. *Neuro Clin* 2015; 33 (3): 565–75. DOI: 10.1016/j.ncl.2015.04.009
- Newman-Toker DE, Cannon LM, Stofferahn ME et al. Imprecision in patient reports of dizziness symptom quality: a cross-sectional study conducted in an acute care setting. *Mayo Clinic Proceedings* 2007; 82 (11): 1329–40. DOI: 10.4065/82.11.1329
- Muncie HL, Sirmans SM, James E. Dizziness: Approach to Evaluation and Management. *Am Fam Phy* 2017; 95 (3): 154–62.
- Stanton VA, Hsieh YH, Camargo CA Jr. Overreliance on symptom quality in diagnosing dizziness: results of a multicenter survey of emergency physicians. *Mayo Clin Proceedings* 2007; 82 (11): 1319–28.
- Maarsingh OR, Dros J, Schellevis FG. Causes of persistent dizziness in elderly patients in primary care. *Ann Fam Med* 2010; 8 (3): 196–205. DOI: 10.1370/afm.1116
- Сычев Д.А. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения. Учебное пособие. СПб.: Профессия, 2016. [Sychev DA. Polypharmacy in clinical practice: a problem and solutions. A manual for doctors. Saint Petersburg: Professia, 2016 (in Russian).]
- Shoair OA, Nyandege AN, Slattum PW. Medication-related dizziness in the older adult. *Otolaryngol Clin North Am* 2011; 44 (2): 455–71. DOI: 10.1016/j.otc.2011.01.014
- Cianfrone G, Pentangelo D, Cianfrone F et al. Pharmacological drugs inducing ototoxicity, vestibular symptoms and tinnitus: a reasoned and updated guide. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011; 15 (6): 601–36.
- Wong J, Philip J, Hilas O. Management of Dizziness and Vertigo. *US Pharmacist* 2012; 37 (1): 30–3.
- Medicine-induced Vertigo Prescriber Update. 2017; 38 (1): 12–3. <https://medsafe.govt.nz/pdfs/PU-Articles/March2017/MedicineInducedVertigo.htm>
- Palomar GV, Abdulghani MF, Bodet AE et al. Drug-induced ototoxicity: current status. *Acta Otolaryngologica* 2001; 121 (5): 569–72.
- Mick P, Westerberg BD. Sensorineural hearing loss as a probable serious adverse drug reaction associated with low-dose oral azithromycin. *J Otolaryngology Head Neck Surg* 2007; 36 (5): 257–63.
- Verdel BM, van Puijenbroek EP, Souverein PC et al. Drug-related nephrotoxic and ototoxic reactions: a link through a predictive mechanistic commonality. *Drug Safety* 2008; 31 (10): 877–884. DOI: 10.2165/00002018-200831100-00006

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф.; проф. каф. факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», зав. лаб. клин. фармакологии и фармакотерапии ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» – ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Акимова Елизавета Сергеевна – студент, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: akimova.liza.96@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9261-009X>

Шапалова Мария Васильевна – аспирант каф. неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО, врач-невролог ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» – ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: mariasubbotina@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5888-2323>

Olga D. Ostroumova – D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Russian Clinical and Research Center of Gerontology, leading department of Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Elizaveta S. Akimova – Student, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: akimova.liza.96@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9261-009X>

Mariia V. Shapovalova – Graduate Student, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; neurologist, Russian Clinical and Research Center of Gerontology, leading department of Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: mariasubbotina@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5888-2323>

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.05.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 31.10.2019

Острая боль в практике ревматолога

Е.Ю. Погожева[✉], В.Н. Амирджанова, А.Е. Каратеев

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

[✉]dr.pogozheva@gmail.com

Аннотация

Острая боль является одной из наиболее частых причин обращения пациентов за медицинской помощью, существенно снижает качество жизни, приводит к потере трудоспособности. Важно отметить, что эффективность анальгетической терапии становится для пациента наиболее значимым критерием качества лечения. Успешная анальгетическая терапия позволяет повысить приверженность пациентов лечению, улучшить взаимодействие врача и пациента. В то же время недостаточный контроль острой боли может стать причиной ее хронизации. Среди предикторов перехода острой боли в хроническую следует выделить прежде всего исходно высокую интенсивность боли, недостаточную эффективность лечения, катастрофизацию своего состояния, психологические нарушения (депрессия, тревожность), а также физический труд и избыточную массу тела. Так как воспаление является основным механизмом развития острой и хронической боли, средством 1-й линии анальгетической терапии следует считать нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). В ревматологии использование НПВП показано в качестве симптоматического обезболивающего и противовоспалительного средства при острой и хронической скелетно-мышечной боли, возникшей на фоне заболеваний опорно-двигательного аппарата (остеоартрит, ревматоидный артрит, спондилоартрит), неспецифической боли в спине, метаболических артропатиях, локальном воспалении мягких тканей ревматического характера (тендинит, тендовагинит, бурсит), а при лечении анкилозирующего спондилита НПВП являются основным патогенетическим средством, позволяющим замедлить прогрессирование болезни. При интенсивной острой боли, где скорость наступления обезболивающего эффекта имеет принципиальное значение, оправдано использование внутривенных и внутримышечных инъекций НПВП. Для эффективной помощи пациентам с болевым синдромом необходимо выбирать препарат из группы НПВП, имеющий выраженное терапевтическое действие, быстрое развитие эффекта и хороший профиль безопасности. Такими качествами обладает препарат декскетопрофен (Дексалгин®). В статье рассмотрены данные отечественных и зарубежных исследований, в которых декскетопрофен (Дексалгин®) продемонстрировал свою эффективность в качестве обезболивающей и противовоспалительной терапии многих заболеваний, сопровождающихся скелетно-мышечной болью. К его несомненным преимуществам следует отнести выраженный анальгетический эффект, быстроту наступления терапевтического действия, наличие лекарственных форм для парентерального (внутримышечного и внутривенного) введения, обширный опыт применения препарата.

Ключевые слова: острая боль, нестероидные противовоспалительные препараты, декскетопрофен, Дексалгин, инъекции, эффективность, переносимость.

Для цитирования: Погожева Е.Ю., Амирджанова В.Н., Каратеев А.Е. Острая боль в практике ревматолога. Consilium Medicum. 2019; 21 (9): 121–124. DOI: 10.26442/20751753.2019.9.190630

Review

Acute pain in rheumatologist's practice

Elena Iu. Pogozheva[✉], Vera N. Amirdzhanova, Andrei E. Karateev

Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

[✉]dr.pogozheva@gmail.com

Abstract

Acute pain is one of the most frequent reasons for patients' presentation that significantly decreases quality of life and results in disability. It is important to notice that analgesic therapy effectiveness becomes the most important criteria of treatment quality for the patient. Successful analgesic therapy allows to increase treatment compliance and to improve communication between the medical practitioner and the patient. At the same time not significant acute pain control may become a reason for its chronification. Among prognostic factors of acute pain chronification special mention should go to baseline pain high intensity, insufficient treatment effectiveness, catastrophizing of the condition by the patient, psychological disorders (depression, anxiety) as well as physical labor and excess body mass. As inflammation is one of the main mechanisms of acute and chronic pain development, non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) should be considered as a first line analgesic therapy. The use of NSAIDs in rheumatology is indicated as a symptomatic analgesic and anti-inflammatory medication in acute and chronic musculoskeletal pain in patients with musculoskeletal system disorders (osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and spondylarthritis), non-specific back pain, metabolic arthropathies, local soft tissue inflammation of rheumatologic genesis (tendinitis, tendovaginitis, bursitis), also in treatment of ankylosing spondylitis NSAIDs are the main group of pathogenic medication that allows to slow disease progression. In intensive acute pain treatment where timing of analgesic effect onset is principal, the use of intravenous and intramuscular NSAIDs injections is justified. For effective help to the patients with pain syndrome it is necessary to choose a NSAIDs medication with significant therapeutic effect, rapid effect development and good safety profile. Dexketoprofen (Dexalgin®) has all these qualities. The article describes data from Russian and foreign studies where Dexketoprofen (Dexalgin®) was shown to be effective as an analgesic and anti-inflammatory therapy in many disorders associated with musculoskeletal pain. Its doubtless advantages include significant analgesic effect, rapidity of therapeutic effect, availability of dosage forms for parenteral (intramuscular and intravenous) use, and solid experience of use.

Key words: acute pain, non-steroid anti-inflammatory drugs, dexketoprofen, Dexalgin, injections, effectiveness, tolerability.

For citation: Pogozheva E.Iu., Amirdzhanova V.N., Karateev A.E. Acute pain in rheumatologist's practice. Consilium Medicum. 2019; 21 (9): 121–124. DOI: 10.26442/20751753.2019.9.190630

Острая боль является одной из наиболее частых причин обращения пациентов за медицинской помощью, существенно снижает качество жизни, приводит к потере трудоспособности. Важно отметить, что эффективность анальгетической терапии становится для пациента наиболее значимым критерием качества лечения. По данным метаанализа 2018 г. (208 исследований, общее число больных 95 560), в котором оценивалась удовлетворенность пациентов эндопротезированием коленного сустава, важнейшим параметром выступал низкий уровень послеоперационной боли [1]. В нескольких работах было показано, что для пациентов с такими распространенными ревматическими заболеваниями, как остеоартрит и ревматоидный артрит, боль остается одним из основных симптомов, обуславливающих тяжесть патологии, а ее своевременное

купирование – приоритетным показателем эффективности терапии [2, 3].

Успешная анальгетическая терапия позволяет повысить приверженность пациентов лечению, улучшить взаимодействие врача и пациента. В то же время недостаточный контроль острой боли может стать причиной ее хронизации. По данным многочисленных исследований среди предикторов перехода острой боли в хроническую следует выделить прежде всего исходно высокую интенсивность боли, недостаточную эффективность лечения, катастрофизацию своего состояния, психологические нарушения (депрессия, тревожность), а также физический труд и избыточную массу тела [4–13].

Поскольку воспалительная реакция является основным механизмом развития острой и хронической боли, сред-

ством 1-й линии анальгетической терапии следует считать нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). При этом выбор НПВП должен быть максимально персонализированным, основываться на критериях безопасности и определяться наличием тех или иных факторов риска. Более эффективным, чем режим «по требованию», считается курсовое использование НПВП в средних и высоких терапевтических дозах. Очень важным является мониторинг эффективности лечения, который проводится каждые 7–14 дней от начала приема полной терапевтической дозы препарата и в дальнейшем при коррекции терапии. Оптимизация применения препаратов данной группы подробно обсуждена в национальных рекомендациях 2015 г. по использованию НПВП в клинической практике [14].

В ревматологии использование НПВП показано в качестве симптоматического обезболивающего и противовоспалительного средства при острой и хронической скелетно-мышечной боли, возникшей на фоне заболеваний опорно-двигательного аппарата (остеоартрит, ревматоидный артрит, спондилоартрит), неспецифической боли в спине, метаболических артропатиях, локальном воспалении мягких тканей ревматического характера (тендинит, тендовагинит, бурсит). При лечении анкилозирующего спондилита НПВП являются основным патогенетическим средством, их регулярный прием позволяет замедлить прогрессирование болезни, связанное с формированием анкилоза осевого скелета. При интенсивной острой боли, где скорость наступления обезболивающего эффекта имеет принципиальное значение, оправдано использование внутривенных и внутримышечных инъекций НПВП [15].

Таким образом, для первого этапа помощи пациентам с острой болью следует выбирать препарат из группы НПВП с выраженным терапевтическим действием, быстрым развитием эффекта и коротким периодом полувыведения, исключающим кумуляцию и связанные с ней нежелательные явления.

Одним из широко назначаемых НПВП с мощным анальгетическим действием является кетопрофен, обладающий относительно высокой селективностью в отношении циклооксигеназы (ЦОГ)-1 и, соответственно, способный вызывать серьезные побочные эффекты, прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В нескольких эпидемиологических исследованиях было показано, что при использовании этого препарата риск развития такого серьезного осложнения, как желудочно-кишечное кровотечение, был существенно выше, чем на фоне приема других популярных неселективных НПВП – ибупрофена и диклофенака [16, 17].

Кетопрофен является рацематической смесью двух энантиомеров, один из которых, правовращающий (S+), отвечает за биологическую активность препарата, а другой, левовращающий (R-), снижает биодоступность рацемата и повышает риск развития нежелательных эффектов со стороны ЖКТ. Применение современных биотехнологий позволило выделить биологически активную часть кетопрофена и создать новый препарат – декскетопрофена (ДКП) трометамол, представляющий собой водорастворимую соль чистого правовращающего стереоизомера [18–20]. В отличие от своего предшественника кетопрофена ДКП обладает существенными фармакологическими достоинствами. Его действующая доза в 2 раза меньше, чем у кетопрофена, а скорость наступления терапевтического эффекта значительно выше. Так, пиковая концентрация в сыворотке крови отмечается уже через 15–45 мин после перорального приема ДКП и примерно в 2 раза превышает таковую у кетопрофена. После приема 25 мг ДКП максимальная концентрация препарата в плазме составляет 3,1 мг/л, что обеспечивает его высокое анальгетическое действие.

В последнее время появляются данные, что механизм терапевтического эффекта ДКП не ограничивается тради-

ционным воздействием на ЦОГ-2. В работе G. Iohom, и соавт. на фоне терапии ДКП было отмечено достоверное снижение концентрации ряда важнейших провоспалительных медиаторов и цитокинов, в частности интерлейкина (ИЛ)-6, хорошо коррелировавшее с клиническим эффектом препарата [21].

Большой интерес представляют данные, полученные российскими исследователями в отношении потенциальных фармакологических эффектов ДКП [22]. С помощью сравнительного хемореактивного анализа было установлено, что помимо действия на провоспалительные простагландины (ПГ) ДКП способен ингибировать метаболизм лейкотриенов посредством угнетения активности 5-липоксигеназы и лейкотриенового рецептора B₄, а также сдерживать выработку матриксных металлопротеиназ (ММР3, ММР8 и ММР13), способен активировать рецепторы γ -аминомасляной кислоты, ингибировать секрецию ИЛ-6 в остеобластах и тем самым снижать уровень С-реактивного белка в плазме крови, подавлять синтез фактора некроза опухоли α . Кроме того, анализ выявил потенциальный сосуддорасширяющий эффект за счет ингибирования ангиотензинпревращающего фермента и рецептора ангиотензина II, антиагрегантный эффект, обусловленный ингибированием тромбосан А₂-синтетазы и гипогликемический эффект вследствие активации рецептора инсулина.

Одним из немаловажных достоинств ДКП также является разнообразие лекарственных форм, позволяющих значительно расширить область применения препарата. Он выпускается в таблетках, гранулах для приготовления раствора для приема внутрь и растворе для внутримышечного и внутривенного введения.

В настоящее время опубликовано достаточно большое число работ с высоким уровнем доказательности (рандомизированные контролируемые исследования, метаанализы), подтверждающих хорошую эффективность и относительную безопасность кратковременного применения ДКП при боли самого разного происхождения.

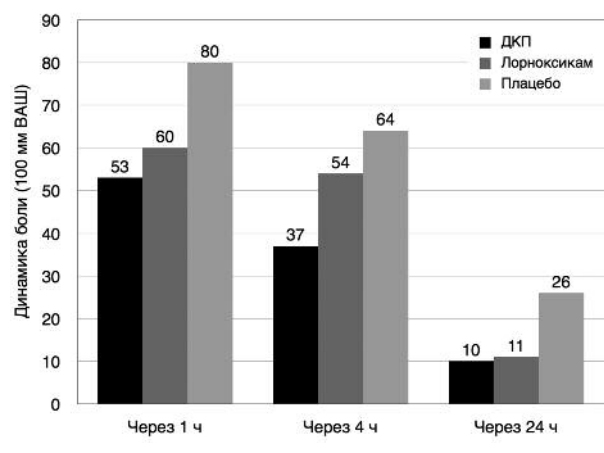
Одной из самых масштабных работ был систематический обзор, включающий 35 исследований (6380 пациентов) из баз PubMed и Cochrane Central [23]. Согласно полученным результатам, при острой и хронической боли ДКП был, по крайней мере, столь же эффективен, как другие НПВП и комбинации парацетамола с опиоидами. В данный обзор также вошли работы, изучавшие эффективность ДКП в отношении острой боли в нижней части спины. При сравнении перорального приема 25 мг 3 раза в сутки в течение 4–7 дней ДКП показал эффективность, сходную с диклофенаком 150 мг/сут.

В работе B. Metscher и соавт. при сравнении ДКП с трамадолом [24] было показано, что после 4 дней терапии в группе ДКП отмечалось статистически достоверное снижение боли при движениях ($p=0,044$) по сравнению с трамадолом. Эффективность ДКП в отношении ночной боли превышала таковую трамадола на 22,9%. При этом пациенты основной группы нуждались в дополнительном приеме парацетамола только в течение 1 дня лечения, в то время как в группе трамадола использование парацетамола требовалось в среднем 3 дня ($p=0,011$).

При сравнении внутримышечного введения ДКП в дозе 50 мг 2 раза в день и диклофенака 75 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней 370 пациентам с острой болью в нижней части спины была показана одинаково высокая эффективность данных препаратов, однако анальгетическое действие при введении ДКП развивалось быстрее [25].

При оценке эффективности внутривенного введения 50 мг ДКП сравнивался с парацетамолом 1 г и морфином 0,1 мг/кг. Уровень боли определялся по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) до начала терапии, через 15 и 30 мин после введения препаратов. В окончательный анализ были включены 137 пациентов. По результатам исследования

Сравнение эффективности внутривенного введения ДКП 100 мг/сут и лорноксикама 16 мг/сут у 120 больных, перенесших эндопротезирование коленных и тазобедренных суставов [31].
Comparison of effectiveness of intravenous dexketoprofen 100 mg per day injection and lornoxicam 16 mg per day injection in 120 patients after endoprosthesis replacement of knee and hip joints [31].



клинический эффект был сопоставим во всех трех группах [26]. Сходные данные были получены в результате исследования Y. Tunalı и соавт., где эффективность ДКП при острой дискогенной люмбалгии не уступала внутривенному введению морфина [27], а в недавно опубликованном рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) ДКП продемонстрировал преимущество перед парацетамолом при внутривенном введении в отношении скелетно-мышечной боли [28].

При эндопротезировании коленных и тазобедренных суставов (252 пациента) внутривенное введение ДКП сравнивалось с его предшественником кетопрофеном и плацебо. Оба препарата показали хорошее анальгетическое действие и опиоидсберегающий эффект, но общее число осложнений в основной группе было достоверно меньше (16 и 21,3% соответственно). При этом частота геморрагических осложнений на фоне приема НПВП не отличалась от плацебо [29]. В другой работе ДКП показал свое преимущество не только в отношении эффективности обезболивания, но и в переносимости инъекционного введения (2,4 и 4,2 балла по 11-балльной числовой рейтинговой шкале соответственно) [30].

В еще одной работе сравнивалась эффективность комплексного обезболивания с включением ДКП, лорноксикама и плацебо у 120 больных после эндопротезирования коленных и тазобедренных суставов. Эффективность ДКП оказалась выше: через 1 ч после операции выраженность боли (по 100 мм ВАШ) составила в группах ДКП, лорноксикама и плацебо 53, 60 и 80 мм, через 4 ч – 37, 54 и 64 мм соответственно ($p < 0,05$). Через 24 ч выраженность боли в покое была достоверно ниже в обеих лечебных группах в сравнении с плацебо: 10, 11 и 26 мм соответственно (см. рисунок). Ниже оказалась и потребность в опиоидах (морфин): в среднем за сутки его потребовалось 11,5, 14,6 и 22,9 мг [31].

Интерес к применению ДКП в реальной клинической практике подтверждается данными многих отечественных исследований. Так, в ходе открытого сравнительного исследования Е.В. Подчуфаровой оценили эффективность препарата Дексалгин® (75 мг/сут) и диклофенака натрия (100 мг/сут) у 30 пациентов с острой болью в пояснично-крестцовом отделе позвоночника [32]. ДКП показал преимущество перед диклофенаком в скорости наступления эффекта (30 и 45 мин соответственно; $p < 0,05$). У 10% пациентов, получавших Дексалгин®, полное купирование боли отмечалось уже к концу 1-го дня лечения, а 40% отмечали значительное улучшение. К концу лечения полное купирование боли в основной группе было достигнуто у 30% па-

циентов, а значительное улучшение – у 45%. Достоверное улучшение функциональной активности у пациентов, получавших Дексалгин®, отмечалось уже к 3-му дню лечения.

В работе Н.В. Чичасовой также сравнивались эффективность и переносимость Дексалгина и диклофенака. В исследование были включены 60 пациентов с первичным остеоартрозом [33]. Больные основной группы получали ДКП по 75 мг/сут, контрольной – диклофенак 100 мг/сут. Длительность исследования составляла 2 нед. Оба препарата показали хорошую клиническую эффективность и аналогичную переносимость.

Эффективность терапии Дексалгином у пациентов с острой и хронической болью в спине различной локализации была показана в работе А.Е. Барулина и соавт. [34]. 217 пациентов, включенных в исследование, были разделены на две группы. Основная группа получала медикаментозную терапию (Дексалгин® внутримышечно 50 мг 1–2 раза в сутки в течение 2 дней, затем, при необходимости, перорально в дозе 50 мг/сут и Мидокалм 150 мг 2–3 раза в сутки) в сочетании со специальными занятиями (обучающие материалы, демонстрация приемов, позволяющих уменьшить бытовые нагрузки на позвоночник, рекомендации по лечебной физкультуре и питанию). Пациенты контрольной группы получали только медикаментозную терапию. Длительность наблюдения составляла 6 мес. После окончания лечения терапевтический эффект был достигнут у 88,4% пациентов основной группы и у 89,5% пациентов группы сравнения. Через 6 мес достигнутый эффект удалось сохранить 75,9% пациентам основной группы и 43,8% группы контроля.

Практически во всех приведенных выше исследованиях отмечались как эффективность, так и безопасность применения ДКП. Нежелательные явления на фоне приема данного препарата возникали не чаще, чем в группе плацебо, и реже по сравнению с кетопрофеном, другими НПВП и трамадолом. По данным рассмотренного выше систематического обзора 35 РКИ, серьезных осложнений, таких как ЖКТ-кровотечение, инфаркт миокарда, инсульт или гибель пациента, отмечено не было даже при относительно длительном приеме (продолжительностью терапии ДКП от 1 до 21 дня) [23].

Отдельно частота развития осложнений при использовании самых часто назначаемых НПВП изучалась в исследовании X. Carpe и соавт. [35]. Были включены 7337 больных с выраженной болью, связанной с патологией опорно-двигательной системы, головной и зубной болью, дисменореей. Большинство пациентов (5429) получали ДКП, 485 – диклофенак, 479 – ибупрофен, 459 – парацетамол, 207 – метамизол, 103 – ацеклофенак, 74 – напроксен, 69 – пироксикам и 32 – дексибупрофен. Чаще всего отмечались нежелательные явления со стороны ЖКТ (у 3,5% испытуемых и 84% всех побочных явлений). По сравнению с парацетамолом риск развития ЖКТ-осложнений (отношение шансов – ОШ) при использовании ДКП составил 1,3, ибупрофена – 1,57, напроксена – 2,31, пироксикама – 2,63, диклофенака – 3,37.

В другом крупном исследовании оценивался риск развития ЖКТ-кровотечений на фоне приема НПВП в реальной клинической практике [36]. В период с 1998 по 2001 г. в 18 госпиталях Испании и Италии выявлено 2813 эпизодов ЖКТ-кровотечений. Группа контроля состояла из 7193 пациентов, соответствующих по полу и возрасту. Показано, что 41% кровотечений был связан с приемом НПВП. Риск развития (ОШ) данного осложнения для ДКП составлял 4,9 и превышал таковой для ибупрофена (3,1), диклофенака (3,7) и нимесулида (3,2), однако был ниже, чем у мелоксикама (5,7), и намного ниже по сравнению с ацетилсалициловой кислотой (8,0), обычным кетопрофеном (10,0) и особенно кеторолаком (24,7).

Таким образом, по данным отечественных и зарубежных исследований ДКП (Дексалгин®) оказывает выраженный

обезболивающий и противовоспалительный эффект, сопоставимый с таковым у других НПВП и анальгетиков и может быть использован для быстрого купирования острых и обострения хронических болевых синдромов у пациентов со скелетно-мышечной болью, связанной с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, неспецифической болью в спине, а также при комплексном анестезиологическом пособии в периоперационном периоде. ДКП достаточно редко вызывает серьезные побочные эффекты, превосходя по переносимости такие популярные в нашей стране НПВП, как диклофенак, кетопрофен и кеторолак.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Kahlenberg CA, Nwachukwu BU, McLawhorn AS et al. Patient satisfaction after total knee replacement: a systematic review. *HSS J* 2018; 14 (2): 192–201.
- Chua JR, Gibson KA, Pincus T. Pain and other self-report scores in patients with osteoarthritis indicate generally similar disease burden to patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2017; 35 (Suppl. 107): 5: 88–93.
- Ten Klooster PM, Veehof MM, Taal E et al. Changes in priorities for improvement in patients with rheumatoid arthritis during 1 year of anti-tumour necrosis factor treatment. *Ann Rheum Dis* 2007; 66 (11): 1485–90.
- Althaus A, Arranz Becker O, Moser KH et al. Postoperative pain trajectories and pain chronification—an empirical typology of pain patients. *Pain Med* 2018; 19 (12): 2536–45.
- Gilron I, Vandenkerkhof E, Katz J et al. Evaluating the association between acute and chronic pain after surgery: impact of pain measurement methods. *Clin J Pain* 2017; 33 (7): 588–94.
- Blichfeldt-Eckhardt MR. From acute to chronic postsurgical pain: the significance of the acute pain response. *Dan Med J* 2018; 65 (3). ID B5326.
- Blichfeldt-Eckhardt MR, Andersen C, Ording H et al. From acute to chronic pain after thoracic surgery: the significance of different components of the acute pain response. *J Pain Res* 2018; 11: 1541–8.
- Lewis GN, Rice DA, McNair PJ, Kluger M. Predictors of persistent pain after total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2015; 114 (4): 551–61.
- Beneciuk LM, Jent TA, He Y et al. Prediction of persistent musculoskeletal pain at 12 months: a secondary analysis of the optimal screening for prediction of referral and outcome (OSPRO) Validation Cohort Study. *Phys Ther* 2018; 98 (5): 290–301.
- Gerhart JL, Burns JW, Bruhl S et al. Variability in negative emotions among individuals with chronic low back pain: relationships with pain and function. *Pain* 2018; 159 (2): 342–50.
- Lagersted-Olsen J, Bay H, Jorgensen MB et al. Low back pain patterns over one year among 842 workers in the DPhacto study and predictors for chronicity based on repetitive measurements. *BMC Musculoskelet Disord* 2016; 17 (1). ID 453.
- Friedman BW, Gensler S, Yoon A et al. Predicting three-month functional outcomes after an ED visit for acute low back pain. *Am J Emerg Med* 2017; 35 (2): 299–305.
- Clark J, Nijs J, Yeowell G, Goodwin PC. What are the predictors of altered central pain modulation in chronic musculoskeletal pain populations? A systematic review. *Pain Physician* 2017; 20 (6): 487–500.
- Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». *Соврем. ревматология*. 2015; 9 (1): 4–24. [Karateev A.E., Nasonov E.L., Iakhno N.N. et al. Klinicheskie rekomendatsii "Ratsional'noe primeneniye nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov (NPVP) v klinicheskoi praktike". *Sovrem. revmatologiya*. 2015; 9 (1): 4–24 (in Russian).]
- Клинические рекомендации. *Ревматология*. Под ред. Е.Л.Насонов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017; с. 349–55. [Clinical recommendations. *Rheumatology*. Pod red. E.L.Nasonova. Moscow: GEOTAR-Media, 2017; p. 349–55 (in Russian).]
- Henry D, Lim L, Garcia Rodriguez L et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ* 1996; 312: 1563–6.
- Lanas A, Garsia-Rodriguez L, Arroyo M et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective COX-2 inhibitors, traditional non-steroidal non-aspirin NSAID, aspirin, and combinations. *Gut* published online 10 May 2006; DOI: 10.1136/gut.2005.080754.
- Barbanoj M, Antonijean R, Gich I. Clinical pharmacokinetics of dextketoprofen. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40 (4): 245–62.
- Rodriguez MJ, Arbós RM, Amaro SR. Dextketoprofen trometamol: clinical evidence supporting its role as a painkiller. *Exp Rev Neurother* 2008; 8 (11): 1625–40. DOI: 10.1586/14737175.8.11.1625
- Walczak JS. Analgesic properties of dextketoprofen trometamol. *Pain Manag* 2011; 1 (5): 409–16. DOI: 10.2217/pmt.11.42
- Iohom G, Walsh M, Higgins G, Shorten G. Effect of perioperative administration of dextketoprofen on opioid requirements and inflammatory response following elective hip arthroplasty. *Br J Anaesth* 2002; 88 (4): 520–6.
- Торшин И.Ю., Громова О.А., Федотова Л.Э., Громов А.Н. Сравнительный гемореакционный анализ декскетопрофена, кетопрофена и диклофенака. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018; 10 (1): 47–54. [Torshin I.Yu., Gromova O.A., Fedotova L.E., Gromov A.N. Sravnitel'nyi khemoreaktsionnyi analiz deksketoprofena, ketoprofena i diklofenaka. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2018; 10 (1): 47–54 (in Russian).]
- Moore RA, Barden J. Systematic review of dextketoprofen in acute and chronic pain. *BMC Clin Pharmacol* 2008; 8: 11. DOI: 10.1186/1472-6904-8-11
- Metscher B, Kübler U, Jähnel-Kracht H. Dextketoprofen-trometamol and tramadol in acute lumbago. *Fortschr Med Orig* 2001; 118 (4): 147–51.
- Zippel H, Wagenitz A. A multicentre, randomised, double-blind study comparing the efficacy and tolerability of intramuscular dextketoprofen versus diclofenac in the symptomatic treatment of acute low back pain. *Clin Drug Invest* 2007; 27 (8): 533–43.
- Eken C, Serinken M, Elicabuk H et al. Intravenous paracetamol versus dextketoprofen versus morphine in acute mechanical low back pain in the emergency department: a randomised double-blind controlled trial. *Emerg Med J* 2014; 31 (3): 177–81. DOI: 10.1136/emmermed-2012-201670
- Tunali Y, Akçil EF, Dilmen OK et al. Efficacy of intravenous paracetamol and dextketoprofen on postoperative pain and morphine consumption after a lumbar disk surgery. *J Neurosurg Anesthesiol* 2013; 25 (2): 143–7. DOI: 10.1097/ANA.0b013e31827464.
- Demirozoglul E, Yilmaz A, Ozen M et al. Intravenous dextketoprofen versus paracetamol in non-traumatic musculoskeletal pain in the emergency department: A randomized clinical trial. *Am J Emerg Med* 2019. pii: S0735-6757(19)30045-2. DOI: 10.1016/j.ajem.2019.01.040
- Zippel H, Wagenitz A. Comparison of the efficacy and safety of intravenously administered dextketoprofen trometamol and ketoprofen in the management of pain after orthopaedic surgery: A multicentre, double-blind, randomised, parallel-group clinical trial. *Clin Drug Invest* 2006; 26 (9): 517–28.
- Sjövall S, Kokki M, Nokela A et al. Intravenous dextketoprofen induces less injection pain than racemic ketoprofen. *J Clin Pharm Ther* 2015; 40 (4): 431–5. DOI: 10.1111/jcpt.12284
- Sivriköz N, Koltka K, Güreşi E et al. Perioperative dextketoprofen or lornoxicam administration for pain management after major orthopedic surgery: a randomized, controlled study. *Agri* 2014; 26 (1): 23–8. DOI: 10.5505/agri.2014.09821
- Подчуфарова Е.В. Дексалгин в лечении острых болевых синдромов пояснично-крестцовой локализации. *Боль*. 2005; 2: 41–4. [Podchufarova E.V. Deksalgin v lechenii ostrykh bolevykh sindromov poiasnichno-kresttsovoi lokalizatsii. *Bol'*. 2005; 2: 41–4 (in Russian).]
- Чичасова Н.В. Новые подходы к купированию острого болевого синдрома в ревматологии и неврологии. *Consilium Medicum*. 2009; 11 (2): 50–5. [Chichasova N.V. Novye podkhody k kupirovaniyu ostrogo bolevogo sindroma v revmatologii i nevrologii. *Consilium Medicum*. 2009; 11 (2): 50–5 (in Russian).]
- Барулин А.Е., Курушина О.В. Комплексная терапия острой и хронической боли в спине с применением препарата дексалгин. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012; 112 (11): 61–4. [Barulin A.E., Kurushina O.V. Kompleksnaya terapiya ostroi i khronicheskoi boli v spine s primeneniem preparata deksalgin. *Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012; 112 (11): 61–4 (in Russian).]
- Carne X, Rios J, Torres F. Postmarketing cohort study to assess the safety profile of oral dextketoprofen trometamol for mild to moderate acute pain treatment in primary care. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2009; 31 (8): 533–40.
- Laporte J, Ibanez L, Vidal X et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs. *Drug Saf* 2004; 27 (6): 411–20.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Погожева Елена Юрьевна – канд. мед. наук, науч. сотр. ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой». E-mail: dr.pogozheva@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5103-5447>

Амирджанова Вера Николаевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой». ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5382-6357>

Каратеев Андрей Евгеньевич – д-р мед. наук, рук. лаб. патофизиологии боли и полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>

Elena Iu. Pogozheva – Cand. Sci. (Med.), Nasonova Research Institute of Rheumatology. E-mail: dr.pogozheva@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5103-5447>

Vera N. Amirdzhanova – D. Sci. (Med.), Nasonova Research Institute of Rheumatology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5382-6357>

Andrei E. Karateev – D. Sci. (Med.), Nasonova Research Institute of Rheumatology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.09.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 31.10.2019

Вегетативная дисрефлексия у пациентов с травматической шейной миелопатией

Ф.А. Бушков[✉], Р.В. СалюковАО «Реабилитационный центр “Преодоление”», Москва, Россия
[✉]bushkovfedor@mail.ru

Аннотация

Цель. Изучить течение вегетативной дисрефлексии (ВД) и выявить характерные для нее изменения вегетативной нервной системы у пациентов с хронической травматической шейной миелопатией (ТШМ).

Материал и методы. В исследование были включены 40 больных с ТШМ, у которых оценивались вариабельность ритма сердца, выраженность синусовой аритмии, степень кардиореспираторной синхронизации, суточное мониторирование артериального давления – АД (частота эпизодов ВД), частота и тяжесть симптомов ВД (опросник ADFSC).

Результаты. Было установлено, что ВД чаще встречается у пациентов с клинически полным повреждением спинного мозга (80%), в 40% случаев она имеет латентное течение и в 70% случаев обусловлена урологическими причинами. В среднем частота эпизодов ВД составляет 8 (5,0; 9,0) в сутки, при этом обнаружена выраженная корреляция между частотой эпизодов ВД и тяжестью ее симптомов ($r=0,83$). У пациентов с ВД отсутствует ночное снижение АД (дневное 119/72 и ночное 118/68), отмечаются более высокие суточные значения медианы АД в дневные часы 119/72 против 103/60, ночные часы – 118/66 против 101/56 и за сутки – 118/73 против 103/60 мм рт. ст.; определяются высокая вариабельностью систолического АД – 14 (7,0; 16,0) против 8 (6,0; 12,0), большее значение симпато-вагального индекса – 0,9 (0,69; 1,39) против 0,6 (0,42; 0,87) и меньшее значение индекса кардиореспираторной синхронизации – 8 (6,7; 12,2) против 11 (7,9; 17,5).

Выводы. ВД является частой проблемой при ТШМ, требующей применения комплексного подхода в диагностике, в том числе и кардиомониторинга, так как сопровождается грубыми нарушениями в вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: травматическая шейная миелопатия, вегетативная дисрефлексия, вариабельность сердечного ритма, суточное мониторирование артериального давления.

Для цитирования: Бушков Ф.А., Салюков Р.В. Вегетативная дисрефлексия у пациентов с травматической шейной миелопатией. Consilium Medicum. 2019; 21 (9): 126–130. DOI: 10.26442/20751753.2019.9.190456

Original Article

Autonomic dysreflexia in tetraplegia after spinal cord injury

Fedor A. Bushkov[✉], Roman V. SalyukovRehabilitation center “Preodolenie”, Moscow, Russia
[✉]bushkovfedor@mail.ru

Abstract

Aim. To study the autonomic dysreflexia (AD) and to assess changing in the vegetative nervous system according it in patients with chronic tetraplegia.

Materials and methods. The study included 40 patients with tetraplegia, patients were assessed using heart rate variability, ambulatory blood pressure monitoring; ADFSC-questionnaire of frequency and severity of the symptoms episodes of AD and both sinus arrhythmia, cardio-respiratory synchronization were estimated too.

Results. It was found that 80% patients with AD had complete spinal cord, in 40% cases AD had a latent form, in 70% of cases AD was due to urological reasons, the frequency of episodes of AD was 8 (5.0; 9.0) per day, and a strong correlation was found between the frequency of AP episodes and the severity and frequency of its symptoms ($r=0.83$); AD-patients did not have nightly decreasing in blood pressure – BP (daytime 119/72 and nighttime 118/68), they had a higher BP values in daytime hours (median): 119/72 versus 103/60, in night hours: 118/66 versus 101/56, in 24-hours: 118/73 per day versus 103/60 mm Hg, a higher variability of systolic BP 14 (7.0; 16.0) versus 8 (6.0; 12.0); a higher value of the normalized sympato-vagal index 0.9 (0.69; 1.39) versus 0.6 (0.42; 0.87), and less the cardio-respiratory synchronization index 8 (6.7; 12.2) vs. 11 (7.9; 17.5).

Conclusions. AD is a frequent problem in tetraplegia patients that requires using an integrated approach in diagnosis and monitoring, accompanied by severe dysregulation of the autonomic nervous system.

Key words: tetraplegia, autonomic dysreflexia, heart rate variability, ambulatory blood pressure monitoring.

For citation: Bushkov F.A., Salyukov R.V. Autonomic dysreflexia in tetraplegia after spinal cord injury. Consilium Medicum. 2019; 21 (9): 126–130. DOI: 10.26442/20751753.2019.9.190456

Введение

Вегетативная дисрефлексия (ВД) рассматривается как одно из наиболее опасных и недооцененных состояний, развивающихся при травматической шейной миелопатии (ТШМ) [1]. Частота встречаемости ВД у пациентов с повреждением выше Th6 сегмента спинного мозга составляет 50–70%, а по некоторым данным – превышает 90% [2, 3]. Известно, что ВД чаще наблюдается у пациентов при шейном, чем при верхнем грудном уровне повреждения спинного мозга [4]. ВД определяется как повышение систолического артериального давления (САД) выше базового значения на 20 мм рт. ст. [5]. При этом необходимо учитывать, что для пациентов с ТШМ характерна артериальная гипотония и обычно их базовое систолическое давление ниже, чем в общей популяции, на 15–20 мм рт. ст. [6].

ВД наблюдается в 48–85% случаев тяжелой ТШМ и обычно дебютирует спустя 2 мес после позвоночной спинномозговой травмы (ПСМТ) [7]. В ее основе лежит экзальтация спинальной рефлекторной активности с иррадиацией им-

пульсов в спинном мозге [8] в условиях денервации преганглионарных симпатических нейронов, расположенных выше Th6 сегмента спинного мозга [9] и гиперактивности периферических α -адренорецепторов [10]. Основным патофизиологическим механизмом ВД является гипернорадреналинемия, приводящая к вазоконстрикции сосудов кожи, брюшной полости, мышц нижних конечностей. Общий уровень норадреналина во время ВД возрастает до 332%, а в сосудах нижних конечностей – в 15 раз, а в зоне выше уровня повреждения наблюдаются барорефлекторно-опосредованная вазодилатация и брадикардия [9]. При скрытом течении ВД длительный мониторинг уровня норадреналина в крови (каждые 30 мин в течение 24 ч) показал наличие асимптомных пиков увеличения уровня норадреналина [11]. В литературе описано, что порядка 50% эпизодов ВД могут оставаться незамеченными [12].

ВД вызывается повышением афферентного потока от кожных болевых рецепторов или от полых органов в результате их растяжения или сокращения ниже уровня по-

вреждения спинного мозга [5, 13]. Среди провоцирующих ее факторов – переполнение мочевого пузыря и прямой кишки, манифестация инфекции мочевыводящих путей, инвазивные манипуляции на нижних мочевыводящих путях, постоянные мочевые дренажи, обострение геморроя, эякуляция, тесная одежда, пролежни, вросший ноготь или любая иная болевая стимуляция [14]. В 85% случаев эпизоды ВД связаны с избыточным растяжением мочевого пузыря или ампулы прямой кишки [5, 15].

ВД и связанные с ней риски достаточно хорошо описаны не только в мировой, но и отечественной литературе, например, под термином «симптоматическая спинальная эпиплексия» [16]. Клинические проявления ВД связаны с выраженным дискомфортом, снижением ежедневной жизнедеятельности, а также ограничениями во время восстановительного лечения [17]. Во время ВД САД может повышаться до 300 мм рт. ст. [18] Неконтролируемая ВД несет угрозу тяжелых осложнений, таких как внутримозговое кровоизлияние, отслойка сетчатки, эпилептические припадки и даже смерть пациента [19–21].

Целью нашей работы являлись изучение течения ВД и выявление характерных для нее изменений вегетативной нервной системы (ВНС) при ТШМ.

Материалы и методы

В ретроспективном исследовании принимали участие 40 пациентов с ТШМ с уровнем повреждения C4–Th1 позвонков. Среди них – 6 женщин и 34 мужчины, медиана возраста которых составила 27,0 (22,50; 37,00) года, давности ПСМТ – 3,5 (2,0; 5,0) года. Все пациенты проходили стационарную реабилитацию в АО «Реабилитационный центр для инвалидов “Преодоление”» (Москва) в период 2016–2018 гг.

Первоначальный отбор пациентов производился методом случайной выборки из всех госпитализированных в реабилитационный центр больных с ТШМ. В дальнейшем к отобранному больным были применены следующие критерии исключения: длительность ПСМТ менее 6 мес, возраст младше 18 лет, прогрессирование миелопатии, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, острые заболевания желудочно-кишечного тракта (исключая нейрогенную дисфункцию кишечника), грубые психические и когнитивные нарушения, пролежни, выраженные контрактуры нижних конечностей, наличие постоянных мочевых дренажей.

Все больные были оценены по международной классификации уровня и степени тяжести ПСМТ (American Spinal Injury Association – ASIA) [22]. По локализации повреждения спинного мозга пациенты распределились следующим образом: 12 (30%) пациентов имели поражение на уровне C5, 12 (30%) – C6; 12 (30%) – C7, 4 (10%) – C8 (ASIA, 1996); полным повреждение спинного мозга было у 34/40 (89%), неполным – у 6/40 (11%) пациентов.

Комплексная оценка состояния пациентов выполнялась на 2–10-е сутки реабилитационного лечения. В течение первых 3–4 дней проводилось определение базового уровня САД и диастолического АД (ДАД) путем последовательных измерений АД в покое с утра, в положении сидя, с расчетом среднего из 3 измерений. В дальнейшем пациент проходил основное обследование, в результате которого выявлялось наличие эпизодов ВД в течение дня, ночи и суммарно за сутки по суточному мониторингованию АД (СМАД), определяемых как увеличение САД более 20% от базового уровня на момент исследования [5], не связанных с другими объяснимыми причинами (например, физические упражнения, прием пищи, кашель и пр.).

СМАД выполнялась с помощью портативного суточного монитора Schiller BR-102 plus и стандартного программного обеспечения фирмы Schiller (Medilog Darwin), анализ записей выполнялся в ручном режиме. Запись САД и ДАД, частоты

сердечных сокращений (ЧСС) выполнялась с периодичностью в 30 мин, начало и окончание СМАД – в 10–11 часов утра, ночной период начинался с 22:00, с манжетой на не доминантной руке. Также пациентами или ухаживающими за ними лицами велся дневник, в котором отмечались варианты физической активности, симптомы ВД, время дефекации, катетеризации или мочеиспускания. При анализе полученных данных подсчитывалось количество эпизодов ВД за сутки как отклонение САД от базового уровня более 20 мм рт. ст. вне связи с объяснимыми событиями.

Дополнительно заполнялся опросник вегетативной дисфункции (частота симптомов и их выраженности во время эпизодов ВД) у пациентов после спинномозговой травмы (Autonomic Dysfunction Following Spinal Cord Injury – ADFSCI) [23], имеющий высокую межтестовую надежность (ICCs 0,98) и внутреннюю однородность ($\alpha > 0,9$) [24]. Он позволял оценить наличие или отсутствие, частоту встречаемости и тяжесть таких симптомов, как: головная боль, повышенное потоотделение выше уровня повреждения, парестезии (которые пациент интерпретирует как «чувство мурашек»), беспокойство и чувство сердцебиения – во время эпизодов ВД. В опроснике применяется 5-балльная оценочная шкала (0 – нет, 4 – максимальная выраженность проявлений), возможная сумма баллов – от 0 до 204.

Исследование вариабельности ритма сердца (ВРС) выполнялось с помощью электрокардиографа «Поли-Спектр 8-EX» (ООО «Нейрософт», Россия), программного обеспечения «Поли-Спектр-Ритм». Для уточнения границ частотных диапазонов ВРС выполнялся кросс-анализ ВРС и длительности дыхательного цикла [25]. Обследование включало в себя оценку ВРС в условиях относительного физиологического покоя (5-минутная запись), также выполнялась оценка парасимпатической реактивности (синусовой аритмии) в пробе с глубоким управляемым дыханием (1 мин), степени кардиореспираторной синхронизации – KRS (норма более 10) [25]. ВРС оценивалась после катетеризации или рефлексорного мочеиспускания и после дефекации (на 1–2-е сутки). Обследование женщин выполнялось в середине менструального цикла. Исследование выполнялось утром, не ранее 1 ч после легкого завтрака. Обязательным условием являлась отмена сердечно-сосудистых, антиспастических лекарств за 24 ч, кофеина, курения, алкоголя за 12 ч до обследования. При проведении записи ВРС пациент находился в состоянии покоя, с прикрытыми глазами. Помещение, где проводилось исследование, было затемнено, в нем поддерживались температура воздуха 22°C, влажность около 70%.

У всех пациентов с ВД осуществлялся клинический поиск провоцирующих ее факторов. Пациенты тщательно опрашивались, выполнялись ультразвуковое исследование мочевыводящих путей, ультразвуковой мониторинг остаточной мочи после рефлексорной стимуляции микции, ректальное исследование, осмотр кожных покровов на наличие ран, гематом в дерматомах, расположенных ниже неврологического повреждения спинного мозга уровня. В соответствии с поставленной целью пациенты, включенные в исследование, были разделены на 2 группы, между которыми было проведено сравнительное исследование. В 1-ю группу вошли больные с ВД, а во 2-ю – без ВД.

Результаты исследования обрабатывались общепринятыми методами статистического анализа при помощи статистического пакета Statistica 10.0. Учитывая, что количество вариантов было менее 30, использовались непараметрические статистические критерии Манна–Уитни, Спирмена, для анализа качественных признаков использовался критерий Персона (χ^2) с построением таблиц сопряженности 2x2, данные были представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75-го процентилей (250/0; 75%). Уровень значимости принятия нулевой гипотезы был менее 5%.

Графики СМАД пациентов с эпизодами ВД: а – график СМАД мужчины с уровнем повреждения С6, ASIS A, у которого выявлено 9 эпизодов ВД за сутки, вызванных камнем мочевого пузыря; б – график СМАД женщины с уровнем повреждения С7, ASIA A, у которой выявлено 7 эпизодов ВД (из них 2 эпизода с подъемами АД до 190/110 мм рт. ст.), связанных с катетеризацией мочевого пузыря.
Graphs of ABPM patients with episodes of AD: a – schedule of ABPM men with a level of damage C6, ASIS A, which revealed 9 episodes of AD per day, caused by a bladder stone; б – a graph of ABPM women with a level of damage C7, ASIA A, which revealed 7 episodes of AD (of which 2 episodes with elevations of blood pressure to 190/110 mm Hg) associated with catheterization of the bladder.

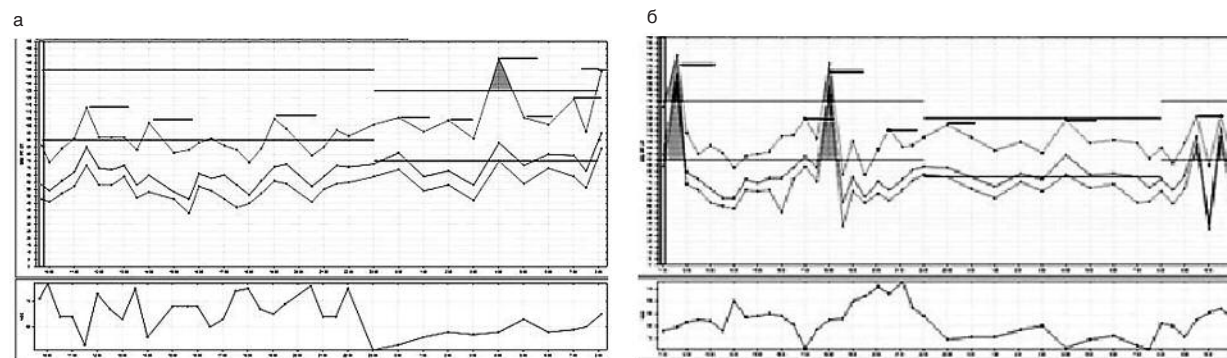


Таблица 1. Параметры СМАД и проявления ВД в группах исследования пациентов с ТШМ
Table 1. Parameters of ABPM and manifestations of AD in the study groups of patients with TCM

Параметры	Без ВД	С ВД	p
Эпизоды ВД за сутки	0 (0; 1,0)	8 (5,0; 9,0)*	0,00
Опросник ADFSCI, баллы	0 (0; 2,0)	22 (10,0; 66,0)*	0,00
САД суточное, мм рт. ст.	103 (101,0; 114,0)	118 (114,0; 128,0)	0,00
ДАД суточное, мм рт. ст.	60 (59,0; 63,0)	73 (68,0; 78,0)	0,00
САД дневное, мм рт. ст.	103 (101,0; 111,0)*	119 (112,0; 126,0)	0,00
САД ночное, мм рт. ст.	101 (98,0; 108,0)*	118 (110,0; 124,0)	0,00
ДАД дневное, мм рт. ст.	61 (58,0; 62,0)	72 (68,0; 80,0)	0,00
ДАД ночное, мм рт. ст.	56 (54,0; 60,0)*	68 (66,0; 78,0)	0,00
ЧСС суточная, уд/мин	66 (57,0; 68,0)	64 (60,0; 71,0)	0,32
ЧСС дневная, уд/мин	67 (58,0; 70,0)	64 (59,0; 72,0)	0,13
ЧСС ночная, уд/мин	64 (56,0; 68,0)	62 (56,0; 67,0)	0,47
Индекс вариабельности САД	8 (6,0; 12,0)	14 (7,0; 16,0)	0,00
Индекс вариабельности ДАД	8 (5,0; 12,0)	11 (6,0; 12,0)	0,15

Результаты

Базовое САД и ДАД было рассчитано для каждого пациента и составило 92 (86; 110) и 64 (62,0; 74,0) мм рт. ст. соответственно. При этом ВД была выявлена у 20 (50%) из 40 пациентов, включенных в исследование, а клинические проявления ВД (по ADFSCI) были зарегистрированы только у 12 (60%) из этих пациентов. В 2 (10%) из 20 случаев ВД развивалась при неполном и в 18 (90%) – при полном повреждении спинного мозга (критерий Пирсона χ^2 25,6; $p=0,00$). Анализ распространности ВД у пациентов с ТШМ выявил следующее распределение по уровню повреждения спинного мозга: на уровне С5 – 30% (6/20) пациентов, на уровне С6 – 35% (7/20), на уровне С7 – 25% (5/20), на уровне С8 – 10% (2/20). Среди факторов, приводящих к ВД, мы выделили урологические (70%), кишечные (20%) и иные (10%) причины. К урологическим факторам, провоцирующим развитие ВД, отнесли: переполнение мочевого пузыря из-за нарушения функции его опорожнения ($n=6$), катетеризацию мочевого пузыря ($n=6$), конкремент мочевого пузыря ($n=2$); см. рисунок.

При интерпретации результатов, полученных в результате СМАД, в числе которых количество эпизодов ВД, частота встречаемости симптомов ВД и их выраженность (опросник ADFSCI), было выявлено, что у пациентов с ВД отсутствует ночное снижение САД: дневное 119 (112,0; 126,0) и ночное 118 (110,0; 124,0); $p=0,67$ – и ДАД: дневное 72 (68,0; 80,0) и ночное 68 (66,0; 78,0); $p=0,38$; сравнительно более высокие значения индекса суточной вариабельности

САД 14 (7,0; 16,0) мм рт. ст. против 8 (6,0; 12,0) мм рт. ст. у пациентов без ВД, также и более высокие значения медианы САД и ДАД в дневные (119/72 против 103/60), ночные часы (118/66 против 101/56) и за сутки (118/73 против 103/60); табл. 1. Отмечена тесная корреляция между частотой эпизодов ВД и выраженностью симптомов ВД (коэффициент корреляции Спирмена $r=0,83$ у пациентов с клиническими проявлениями ВД; $n=12$).

При анализе состояния ВРС в зависимости от наличия ВД (табл. 2) имелись статистически значимые различия. Так, у пациентов с ВД наблюдались увеличение нормализованного симпато-вагального индекса – 0,9 (0,69; 1,39) против 0,6 (0,42; 0,87) ед., САД – 108 (96,0; 120,0) против 100 (90,0; 110,0) мм рт. ст., снижение индекса KRS – 8 (6,7; 12,2) против 11 (7,9; 17,5) ед. При сравнении остальных показателей статистически значимых различий выявлено не было. Обращает на себя внимание статистически незначимое увеличение выраженности дыхательной аритмии у пациентов с ВД – 1,16 (1,12; 1,24) против 1,19 (1,13; 1,25); $p=0,14$.

При анализе взаимосвязи между уровнем САД и значением нормализованного симпато-вагального индекса в покое с помощью критерия Спирмена была показана высокая степень корреляции ($r=0,78$).

Таким образом, у 40% пациентов с ТШМ имелось скрытое течение ВД. В 80% случаях установленной ВД имелось полное повреждение спинного мозга. Для пациентов с ВД свойственны отсутствие ночного снижения АД, более вы-

Таблица 2. Состояние ВНС в зависимости от наличия ВД
Table 2. State of the ANS, depending on the presence of AD

Параметры	Без ВД	С ВД	p
TP, мс ²	2833 (1478,0; 4068,0)	2712 (1473,0; 4325,0)	0,96
LFn/HFn, ед.	0,6 (0,42; 0,87)	0,9 (0,69; 1,39)	0,00
VLF в покое, %	28 (17,6; 39,3)	31 (19,0; 43,7)	0,33
Частота дыхательных движений, уд/мин	13 (11,0; 15,0)	14 (12,0; 16,0)	0,09
Индекс KRS	11 (7,9; 17,5)	8 (6,7; 12,2)	0,00
RR _{max} /RR _{min}	1,16 (1,120; 1,240)	1,19 (1,130; 1,250)	0,14
САД в покое, мм рт. ст.	100 (90,0; 110,0)	108 (96,0; 120,0/132)	0,00
ЧСС в покое, уд/мин	57 (54,0; 62,0)	57 (54,0; 67,0)	0,16

Примечание. TP – абсолютная мощность ВРС в покое, LFn/HFn – нормализованный симпато-вагальный индекс в покое, VLF – доля очень низкочастотных колебаний ВРС в покое, RR_{max}/RR_{min} – дыхательный коэффициент в пробе глубоким управляемым дыханием. Данные представлены в виде Ме (25%; 75%).

Note. TP – absolute measure of heart rate variability at rest, LFn/HFn – normalized sympatovagal index at rest, VLF – very low frequency of heart rate variability at rest, RR_{max}/RR_{min} – expiratory-inspiratory coefficient at probe with deep controlled breathing. Data presented as Me (25%; 75%).

сокие суточные значения АД и его высокая вариабельность, более высокое значение нормализованного симпато-вагального индекса и снижение индекса KRS.

Обсуждение

Проведенное исследование подтвердило, что бессимптомное течение ВД встречается достаточно часто при ТШМ и, по нашим данным, составляет не менее 60%. Она более характерна для пациентов с полным повреждением спинного мозга, в нашем исследовании это 90% всех случаев. Полученные данные подтверждают классическую работу А. Curt и В. Nitsche, описавших зависимость частоты встречаемости ВД от уровня и полноты повреждения спинного мозга. По их мнению, она диагностируется в 91% случаев – с полным, 27% случаев – с неполным повреждением спинного мозга [3].

При бессимптомном течении ВД важным является ее выявление до наступления эпизодов с развернутой клинической картиной, которые могут усугубить коморбидный фон пациента с ТШМ. В литературе описаны следующие клинические методы верификации ВД: определение вызванных кожных симпатических ответов, мониторинг за появлением ВД во время выполнения уродинамического исследования [3], СМАД [24, 26], опросник вегетативных нарушений (Autonomic Standards Assessment Form – ISAFSCI) [27], опросник тяжести и частоты эпизодов ВД опросник – ADFSCI [23].

В нашей работе, основываясь на существующих физиологических взаимосвязях, для клинической верификации ВД нами была использована методика СМАД, основанная на регистрации повышения АД относительно уровня исходной артериальной гипотонии. Так, V. Gladon, A. Krassioukov [17] показали наличие высокой корреляции между уровнем катехоламинов плазмы крови, значением низкочастотной составляющей вариабельности АД, нормализованным симпато-вагальным индексом ВРС, ЧСС в покое, ЧСС в пассивной ортостатической пробе, симпатической реактивностью и уровнем и полнотой повреждения симпатических нисходящих спинальных волокон. В.В. Бутуханов [28] показал, используя анализ ритмограмм сердечных и дыхательных циклов, реовазографию сосудов предплечья, что в хроническом периоде ТШМ регуляция деятельности симпатического отдела ВНС в сердечно-сосудистой и дыхательной системе (ритмограммы) остается нарушенной. На это также косвенно указывает снижение индекса кардиореспираторной синхронизации у пациентов с ВД, что говорит о ее дезинтегративном влиянии на межсистемные взаимодействия.

Обращает на себя внимание сопоставимость данных СМАД с ВРС и опросником вегетативной дисфункции

(ADFSCI). Это объясняется физиологической общностью САД и нормализованного LF/HF-отношения, которую определяет симпатический компонент [29]. Однако СМАД показало себя как более точный метод диагностики, позволяющий выявлять скрытое течение ВД. В настоящее время уже существует специальное программное обеспечение для его расшифровки с учетом приведенных особенностей данной категории пациентов [4].

Выводы

ВД чаще возникает при полном повреждении спинного мозга, в 40% случаев имеет латентное течение, зачастую является индикатором неблагополучия, в первую очередь со стороны мочевыделительной системы (в 70% случаев), характеризуется отсутствием ночного снижения АД, более высокими средними суточными значениями и вариабельностью АД.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Krassioukov AV, Karlsson AK, Wecht JM et al. Joint Committee of American Spinal Injury Association and International Spinal Cord Society. Assessment of autonomic dysfunction following spinal cord injury: rationale for additions to International Standards for Neurological Assessment. J Rehabil Res Dev 2007; 44 (1): 103–12.
2. Braddomand RL, Rocco JF. Autonomic dysreflexia. A survey of current treatment. Am J Physical Med Rehabil 1991; 70 (5): 234–41.
3. Curt A, Nitsche B, Rodic B et al. Assessment of autonomic dysreflexia in patients with spinal cord injury. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997; 62: 473–7.
4. Popok DW, West CR, Hubli M et al. Characterizing the Severity of Autonomic Cardiovascular Dysfunction after Spinal Cord Injury Using a Novel 24-Hour Ambulatory Blood Pressure Analysis Software. J Neurotrauma 2017; 34 (3): 559–66. DOI: 10.1089/neu.2016.4573
5. Teasell RW, Malcolm OA, Krassioukov A, Delaney GA. Cardiovascular consequences of loss of supraspinal control of the sympathetic nervous system after spinal cord injury. Arch Phys Med Rehabil 2000; 81: 506–16.
6. Claydon VE, Elliott SL, Sheel AW, Krassioukov A. Cardiovascular responses to vibrostimulation for sperm retrieval in men with spinal cord injury. J Spinal Cord Med 2006; 29 (3): 207–16.
7. Lee BY, Karmakar MG, Herz BL, Sturgill RA. Autonomic dysreflexia revisited. J Spinal Cord Med 1995; 18: 75–87.
8. Stjenberg L, Blumberg H, Wallin BG. Sympathetic activity in man after spinal cord injury: outflow to muscle below the lesion. Brain 1986; 109: 695–715.
9. Gao SA, Ambring A, Lambert G, Karlsson AK. Autonomic control of the heart and renal vascular bed during autonomic dysreflexia in high spinal cord injury. Clin Auton Res 2002; 12: 457–64.
10. Yeoh M, McLachlan EM, Brock JA. Tail arteries from chronically spinalized rats have potentiated responses to nerve stimulation in vitro. J Physiol 2004; 556: 545–55.

11. Karlsson AK, Friberg P, Lönnroth P et al. Regional sympathetic function in high spinal cord injury during mental stress and autonomic dysreflexia. *Brain* 1998; 121 (9): 1711–9.
12. Lee ES, Joo MC. Prevalence of Autonomic Dysreflexia in Patients with Spinal Cord Injury above T6. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 2027594. DOI: 10.1155/2017/2027594
13. Karlsson AK. Autonomic dysreflexia. *Spinal Cord* 1999; 37 (6): 383–91.
14. Giannantoni A, Di Stasi SM, Scivoletto G et al. Autonomic dysreflexia during urodynamics. *Spinal Cord* 1998; 36 (11): 756–60.
15. Kirshblum SC, House JG, O'Connor KC. Silent autonomic dysreflexia during a routine bowel program in person with traumatic spinal cord injury: praliminary study. *Arch Phys Med Rehabil* 2002; 83: 1774–6.
16. Гапеева Л.С., Еселевич Э.И. О спинальных вегетативных пароксизмах. *Клиническая медицина*. 1973; 9: 80–4.
[Gapeeva L.S., Eiselevich E.I. O spinal'nykh vegetativnykh paroksizмах. *Klinicheskaya meditsina*. 1973; 9: 80–4 (in Russian).]
17. Claydon VE, Krassioukov AV. Clinical correlates of frequency analyses of cardiovascular control after spinal cord injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 294 (2): 668–78.
18. Elliott S, Krassioukov A. Malignant autonomic dysreflexia in spinal cord injured men. *Spinal Cord* 2006; 44: 386–92.
19. Yacony GM, Katz RT, Wu Y. Seizures secondary to autonomic dysreflexia. *Arch Phys Med Rehabil* 1986; 67: 834–5.
20. Pine ZM, Miller SD, Alonso JA. Atrial fibrillation associated with autonomic dysreflexia. *Am J Phys Med Rehabil* 1991; 70 (5): 271–3.
21. Eltorai I, Kim R, Vulpe M et al. Fatal cerebral hemorrhage due to autonomic dysreflexia in a tetraplegic patients: case report and review. *Paraplegia* 1992; 30: 355–60.
22. Marino RJ, Barros T, Biering-Sorensen F et al. ASIA Neurological Standards Committee 2002. International standards for neurological classification of spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 2003; 26 (Suppl. 1): S50–6.
23. Hubli M, Gee CM, Krassioukov AV. Refined assessment of blood pressure instability after spinal cord injury. *Am J Hypertens* 2015; 28 (2): 173–81. DOI: 10.1093/ajh/hpu122
24. Hubli M, Krassioukov AV. Ambulatory blood pressure monitoring in spinal cord injury: clinical practicability. *J Neurotrauma* 2014; 31 (9): 789–97. DOI: 10.1089/neu.2013.3148
25. Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения метода. Изд. 2-е, перераб. и доп. Иваново: Иван. Гос. Мед. Академия, 2002.
[Mikhailov V.M. Heart rate variability: experience of practical application of the method. Izd. vtoroe, pererab. i dop. Ivanovo: Ivan. Gos. Med. Akademiya, 2002. (in Russian).]
26. Nitsche B, Perschak H, Curt A, Dietz V. Loss of circadian blood pressure variability in complete tetraplegia. *J Hum Hypertens* 1996; 10 (5): 311–7.
27. Krassioukov A, Biering-Sorensen F, Donovan W et al; Autonomic Standards Committee of the American Spinal Injury Association/International Spinal Cord Society. International standards to document remaining autonomic function after spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 2012; 35 (4): 201–10. DOI: 10.1179/1079026812Z.00000000053
28. Бутуханов В.В. Особенности регуляции сердечно-сосудистой и дыхательной систем у больных с травмой спинного мозга. *Ортопедия, травматология и протезирование. Медицина*. 1983; 7: 21–4.
[Butukhanov V.V. Osobennosti reguliatsii serdechno-sosudistoi i dykhatel'noi sistem u bol'nykh s travmoi spinnoogo mozga. *Ortopediia, travmatologiya i protezirovanie. Meditsina*. 1983; 7: 21–4 (in Russian).]
29. Grasso R, Schena F, Gulli G, Cevese A. Does low-frequency variability of heart period reflect a specific parasympathetic mechanism? *J Auton Nerv Syst* 1997; 63: 30–8.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Бушков Федор Анатольевич – канд. мед. наук, врач-невролог, АО «Реабилитационный центра "Преодоление"». E-mail: bushkovfedor@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3001-0985>

Салюков Роман Вячеславович – канд. мед. наук, врач-уролог, АО «Реабилитационный центра "Преодоление"». E-mail: salyukov2012@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7128-6400>

Fedor A. Bushkov – Cand. Sci. (Med.), Rehabilitation center "Preodolenie". E-mail: bushkovfedor@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3001-0985>

Roman V. Salyukov – Cand. Sci. (Med.), Rehabilitation center "Preodolenie". E-mail: salyukov2012@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7128-6400>

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.07.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 31.10.2019

Клинические портреты «типичных» пациентов в практике невролога

Е.В. Екушева[✉]¹ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России», Москва, Россия;²Клиника головной боли и вегетативных расстройств им. акад. А.М. Вейна, Москва, Россия[✉]ekushevaev@mail.ru

Аннотация

Боль в спине и нарушение памяти являются наиболее частыми жалобами пациентов на приеме у врачей разных специальностей. Широкая распространенность, снижение качества жизни и дезадаптация лиц трудоспособного возраста определяют актуальность перечисленных клинических проблем в большинстве развитых стран мира. Вместе с тем пациенты с представленными патологическими состояниями нечасто получают своевременно и в полном объеме необходимую терапию с доказанной эффективностью. Применение эффективных, патогенетически оправданных лекарственных средств является залогом успешной терапии, снижения дезадаптации этой категории больных и улучшения качества их жизни.

Ключевые слова: боль в спине, дорсопатия, нарушение памяти, когнитивные нарушения, ибупрофен замедленного высвобождения, Бруфен СР, холина альфосцерат, Церепро.

Для цитирования: Екушева Е.В. Клинические портреты «типичных» пациентов в практике невролога. Consilium Medicum. 2019; 21 (9): 131–135. DOI: 10.26442/20751753.2019.9.190646

Clinical Case

Clinical portraits of “typical” patients in the practice of a neurologist

Eugenia V. Ekusheva[✉]¹Federal Research Center for Specialized Types of Medical Assistance and Medical Technologies, Moscow, Russia;²Wayne Clinic of Headache and Autonomic Disorders, Moscow, Russia[✉]ekushevaev@mail.ru

Abstract

Back pain and impaired memory are the most common complaints of patients at the reception of doctors of different specialties. The widespread prevalence, decline in the quality of life and the maladaptation of people of working age determines the relevance of these clinical problems in most developed countries of the world. At the same time, patients with the presented pathological conditions infrequently receive the necessary therapy in time and in full with proven effectiveness. The use of effective, pathogenetically justified drugs is the key to successful therapy, reducing the maladaptation of this category of patients and improving their quality of life.

Key words: back pain, dorsopathy, memory impairment, cognitive impairment, sustained release ibuprofen, Brufen SR, choline alfoscerate, Cerepro.

For citation: Ekusheva E.V. Clinical portraits of “typical” patients in the practice of a neurologist. Consilium Medicum. 2019; 21 (9): 131–135. DOI: 10.26442/20751753.2019.9.190646

Боль в спине, головная боль и нарушение памяти и внимания являются наиболее частыми жалобами пациентов при обращении к врачам разных специальностей. Актуальность перечисленных клинических проблем определяется широкой распространенностью, снижением качества жизни и дезадаптацией лиц трудоспособного возраста, что в итоге приводит к значительному социально-экономическому ущербу в большинстве развитых стран мира. С другой стороны, пациенты с представленными патологическими состояниями нечасто получают своевременно и в полном объеме необходимую терапию с доказанной эффективностью.

Острая неспецифическая боль в спине, или дорсопатия, является одной из ведущих причин обращения за медицинской помощью и объединяет широкий спектр нарушений состояния мышечно-связочных и костных структур позвоночника [1]. Согласно результатам оценки Глобального бремени заболеваний 2016 г. (Global Burden of Disease), боль в нижней части спины находится на первом месте среди ведущих причин нетрудоспособности и выраженной дезадаптации, обусловленных неврологическим заболеванием [2]. Боль в нижней части спины наблюдается в популяции до 80% случаев, нарушая качество жизни у лиц трудоспособного возраста – до 45 лет [3]. Результаты проведенного в Германии многоцентрового эпидемиологического исследования [4] продемонстрировали, что 85,5% опрошенных хотя бы раз в жизни испытывали боль в спине, а в целом ее распространенность достигает 37,1%. В США боли в спине являются 5-й по частоте причиной для госпитализации и 3-й – среди показаний к хирургическому лечению [3, 5].

Основными причинами для возникновения неспецифической скелетно-мышечной боли в спине являются патология суставов и связочного аппарата позвоночника и миофасциальный болевой синдром [6]. Тактика ведения больных с остро возникшей дорсопатией предполагает исключение потенциально опасных состояний и/или заболеваний для ее возникновения; эффективное купирование болевого синдрома, способствующее восстановлению повседневной активности пациентов, и предотвращение или снижение риска хронизации заболевания. Крайне важным этапом ведения этой категории больных является своевременное и эффективное купирование острого эпизода боли в спине, поскольку это позволяет увеличить объем реабилитационных мероприятий, адекватно расширить двигательный режим и сократить сроки дальнейшей нетрудоспособности пациентов [7]. Продемонстрирована очевидная связь между эффективностью проводимой противовоспалительной терапии и продолжительностью периода восстановления двигательной активности [8].

Наиболее широко используемыми препаратами или «золотым стандартом» для купирования острой боли в спине и обострения хронического болевого синдрома являются лекарственные средства из группы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [9], в основе анальгетического и противовоспалительного действия которых лежат торможение синтеза простагландинов и подавление активности фермента циклооксигеназы, что приводит к снижению уровня многих медиаторов воспаления [8, 10]. Вместе с тем на практике 75% пациентов не удовлетворены широким спектром используемых лекарственных средств, что в первую очередь обусловлено отсутствием

или недостаточным эффектом от приема препаратов и/или связанными с ними нежелательными побочными эффектами [11]. Неадекватный уровень обезболивания приводит к неконтролируемому приему дополнительных средств из группы НПВП, что, в свою очередь, увеличивает риск побочных явлений и снижает приверженность пациентов терапии [12].

Клинический пример. Пациент Т. 43 лет, стоматолог, обратился с жалобами на интенсивные тянущие боли в поясничном отделе позвоночника, оцениваемые по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) на 6–7 баллов и иррадиирующие по задней поверхности правого бедра до колена, которые усиливаются при ходьбе и несколько уменьшаются после отдыха в положении лежа. Также беспокоит нарушение сна – сложность заснуть из-за интенсивной боли в спине.

Анамнез заболевания: боли в области поясницы возникли 3 года назад после длительной познестатической нагрузки на работе. Проведенные обследования (магнитно-резонансная томография – МРТ поясничного отдела позвоночника, клинические анализы крови и мочи, анализ крови на ревмопробы) патологии не выявили. Прием НПВП в течение 10 дней уменьшил выраженность болевого синдрома, но Т. отмечал, что первые несколько дней приходилось неоднократно принимать обезболивающие средства, которые не всегда значительно или кратковременно влияли на интенсивность болевого синдрома, по состоянию здоровья почти 2 нед не ходил на работу. В течение последнего года периодически появлялось ощущение скованности и неинтенсивной (до 2–3 баллов по ВАШ) боли в области поясницы, усиливающееся после длительной работы или сидения за компьютером и, как правило, проходящее после ночного сна.

Настоящее обострение началось неделю назад, когда после неловкого движения (поскользнулся на мокром полу) в правой ноге возникла резкая, простреливающая боль с интенсивностью до 7–8 баллов по ВАШ. Амбулаторно проведено обследование, включающее МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника, выявившего протрузии межпозвонковых дисков L3–L4, L4–L5, L5–S1, спондилоартроз на всех уровнях, а также анализы крови и мочи, не обнаружившие отклонений от нормы. На протяжении последних 5 дней самостоятельно использовал для купирования боли в спине препараты и мази с НПВП и согревающие компрессы с кратковременным и неполным облегчением, часто наблюдал обострение болевого синдрома в вечернее и ночное время, в связи с чем последние несколько ночей мало и плохо спал. Хронических заболеваний не отмечает.

Неврологическое обследование: сколиоз, напряжение длинных мышц спины справа. При пальпации паравертебральных мышц в поясничном отделе позвоночника отмечаются напряжение и болезненность. Движения в поясничном отделе позвоночника ограничены во всех направлениях из-за боли. Сила во всех группах мышц достаточная, при этом несколько затруднено исследование силы в проксимальных отделах правой ноги из-за усиления боли. Рефлекторных, чувствительных и тазовых нарушений нет, симптом Ласега слабоположителен справа. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно.

Таким образом, у пациента Т. наблюдается неспецифическая боль внизу спины, обусловленная мышечно-тоническим и миофасциальным болевым синдромом. Было рекомендовано: ибупрофен 800 мг в виде лекарственной формы замедленного высвобождения (Бруфен СР) 2 таблетки на ночь, толперизон, витамины группы В, физиотерапевтическое воздействие и лечебная гимнастика. Показана повторная консультация через 1 нед для оценки эффективности проводимой терапии, ее возможной коррекции и определения дальнейшей тактики ведения.

На фоне проводимого лечения через 1 нед у Т. отмечались существенное снижение интенсивности боли до 2–3 баллов по ВАШ, отсутствие ее нарастания во второй половине дня и существенно меньший дискомфорт и боль при ходьбе, а также нормализация ночного сна. Пациент на 5-й день терапии смог на несколько часов выйти на работу и планировал в ближайшие дни уже работать в обычном, достаточно плотном графике. Рекомендованные методы нефармакологического лечения еще не использовал. Учитывая эффект проводимой терапии, показано продолжить прием Бруфена СР 2 таблетки в раннее вечернее время (8 часов вечера), толперизона и витаминов группы В в течение недели. С пациентом был обсужден дальнейший план лечения, включающий физиотерапевтические процедуры и занятия лечебной физкультурой с постепенным наращиванием интенсивности и сложности упражнений для увеличения и поддержания двигательной активности, регулярное выполнение комплекса упражнений и улучшение эргономики места его работы.

Данный клинический случай демонстрирует максимально быстрое и эффективное купирование боли в спине, нормализацию ночного сна и восстановление работоспособности пациента, что не только значительно влияет на качество жизни лиц трудоспособного возраста, но и позволяет предотвратить рецидивирование и хронизацию заболевания.

НПВП обладают способностью влиять на болевую импульсацию на всех уровнях нервной системы от ноцицепторов до нейронных систем головного мозга, так, давно и широко используемый во многих странах мира ибупрофен оказывает нисходящее антиноцицептивное влияние, обладает центральными и периферическими механизмами действия на острую и хроническую боль [13]. Лекарственные средства из группы НПВП эффективны и удобны в использовании, вместе с тем при их назначении необходимо рассматривать возможные риски возникновения нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы и почек [11, 13]. Применение новых форм НПВП с замедленным высвобождением может улучшить профиль переносимости препаратов, а при решении вопроса своевременного и эффективного обезболивания, особенно на острой стадии болевого синдрома, лекарственные средства этой категории, в частности ибупрофен 800 мг пролонгированного высвобождения (Бруфен СР), являются препаратами выбора для повышения эффективности купирования боли и снижения риска ее дальнейшей хронизации.

Пролонгированная лекарственная форма ибупрофена 800 мг (Бруфен СР) обеспечивает постепенное высвобождение активного вещества с более медленной скоростью по сравнению с лекарственными формами немедленного высвобождения и уменьшением значения максимальной концентрации (C_{max}) в плазме крови, которое достигается приблизительно через 3 ч после применения ибупрофена. Таким образом, в системном кровотоке дольше поддерживаются плазменные концентрации лекарственного средства, и прием препарата Бруфен СР 1 раз в сутки обеспечивает стабильное содержание более высоких средних плазменных концентраций в течение последующих 24 ч [14], что особенно важно для пациентов, страдающих от боли с суточным ритмом нарастания. Фармакологические свойства Бруфена СР обеспечивают адекватное и эффективное обезболивание при однократном суточном приеме, он имеет потенциально улучшенный профиль безопасности и переносимости, что, безусловно, увеличивает комплаентность пациентов, их приверженность принимаемой терапии и позволяет рекомендовать его в качестве препарата выбора для лечения неспецифической боли в спине [14].

Несмотря на полное и своевременное купирование острого болевого синдрома, дальнейший прогноз течения не-

специфической боли в спине не всегда однозначен, поскольку даже при полном регрессе болевого синдрома более чем в 50% случаев отмечаются его рецидивы [7]. Стратегически важно ориентировать пациента с острой болью в спине или обострением хронического болевого синдрома на выполнение поведенческих рекомендаций, соблюдение адекватного двигательного режима и объяснить значение физических упражнений и гимнастики и других методов нефармакологического воздействия для лечения и предотвращения повторных рецидивов боли в спине [8, 9]. При этом при возникновении обострений неспецифической боли в спине своевременный и быстрый прием эффективно обезболивающего и противовоспалительного препарата Бруфен СР патогенетически оправдан для купирования болевого синдрома и предотвращения дальнейшей хронизации патологического процесса.

Нарушение памяти, внимания и другие когнитивные нарушения (КН) являются частыми расстройствами в общей популяции и одной из наиболее актуальных и значимых проблем современной медицины, с которой сталкиваются врачи разных специальностей в клинической практике. Выраженные расстройства когнитивных функций (КФ) нарушают бытовую, социальную и профессиональную деятельность, приводят к снижению качества жизни, а в ряде случаев – к инвалидизации и развитию полной зависимости от окружающих, что чаще наблюдается у людей пожилого и старческого возраста. Распространенность КН, не достигающих степени деменции, составляет 15–20% [15]. Показано, что по мере старения частота встречаемости КН прогрессивно увеличивается: от 20% – у людей 60–69 лет до более чем 40% – старше 85 лет [15]. Вместе с тем на уровне первичного звена здравоохранения существуют значительные проблемы с диагностикой и последующей терапией КН. Возможными причинами сложившейся ситуации являются отсутствие активных жалоб пациента и явных клинических симптомов когнитивного дефицита, недостаточная настороженность врачей в отношении диагностики самых ранних проявлений КН, ограниченный навык врача при их тестировании и таким образом трудности объективизации и динамического наблюдения, а также сомнения клинициста в курабельности данной патологии.

Согласно последней редакции Американского руководства по диагностике и статистике психических расстройств (DSM V), когнитивное расстройство представляет собой снижение одной или нескольких познавательных функций по сравнению с ранее имеющимся уровнем [16], как правило, на передний план выходят нарушение памяти, внимания и интеллектуальной деятельности. КН могут быть разной степени выраженности от субклинических или субъективных, легких и умеренных расстройств (недементные нарушения) до выраженных, достигающих степени деменции; и они наблюдаются при большом количестве разных заболеваний.

Клинический пример. Пациентка М. 59 лет обратилась с жалобами на нарушение памяти и забывчивость в процессе работы и повседневной деятельности последние 2 года, повышенную утомляемость и вялость в течение дня.

М. работает учителем биологии в школе и вынуждена постоянно составлять подробный план ежедневной деятельности, чтобы ничего не забыть, хотя раньше все помнила наизусть. Затруднений в профессиональном плане при проведении уроков по своему предмету не испытывает, однако часто забывает фамилии учеников и может путать последовательность намеченных мероприятий. Последний год заметила, что стало сложнее справляться с повышенной интеллектуальной нагрузкой, например, при подготовке учеников к тестированию по новой методике или олимпиаде, особенно если это происходит в течение длительного времени. Дома часто не может найти важные для нее вещи, не всегда помнит содержание недавнего разговора

с супругом или не так давно прочитанной интересной книги. Нередко может путать даты последних важных событий, при этом хорошо помнит отдаленные даты и события жизни. Ориентируется в пространстве и времени, как и раньше.

Нарушения памяти возникли исподволь, приблизительно на одном и том же уровне в течение последних полутора лет, 7 мес назад М. обращалась в поликлинику по месту жительства, где ей была назначена терапия сосудистыми и ноотропными препаратами, через 1 мес приема которой она наблюдала положительный, но кратковременный эффект.

Из анамнеза известно, что последние 15 лет пациентка курит, 3 года назад был поставлен диагноз «ожирение и гиперлипидемия», рекомендованные препараты из группы статинов принимает нерегулярно, но старается соблюдать диету, похудела на 7 кг. У мамы и тети отмечались ишемические инсульты и артериальная гипертензия, у тети также наблюдалось нарушение памяти, особенно последние годы жизни.

Клинико-неврологический осмотр: сознание ясное, при общении контактна и адекватна, правильно ориентирована в месте и времени. Двигательных, чувствительных, координаторных и вегетативных нарушений нет. Нейропсихологическое тестирование: оценка по краткой шкале оценки психического статуса – 26 баллов (норма 30). Тест рисования часов выполняет удовлетворительно. Батарея лобной дисфункции – 17 баллов (норма). Нарушений интеллекта, мышления, праксиса, гнозиса нет.

МРТ головного мозга (1,5 Тесла): атрофия гиппокампа и небольшое расширение субарахноидальных пространств, более выраженное в теменно-височных областях. Биохимический анализ крови: повышение показателей холестерина, липопротеинов низкой и очень низкой плотности, триглицеридов и коэффициента атерогенности. Иные исследования (коагулограмма, гормоны щитовидной железы, клинические анализы крови и мочи, серологические обследования) значимой патологии не выявили.

Таким образом, у пациентки М. отмечаются синдром умеренных КН, ожирение и гиперлипидемия. Было назначено: соблюдение поведенческих рекомендаций (диета, прекращение курения, умеренная физическая нагрузка), регулярный прием препаратов из группы статинов и холинергических средств, в частности холина альфосцерата (Церебро®) по схеме, начиная с парентерального применения препарата в суточной дозе 1000 мг в течение 2 нед с последующим пероральным длительным приемом Церебро® в дозе 1200 мг/сут, преимущественно в первой половине дня.

При повторной консультации через 3 мес у пациентки отмечался отчетливый клинический эффект в виде улучшения процессов памяти, концентрации, внимания и общего самочувствия. М. стала составлять план ежедневной деятельности схематично, не так подробно, как раньше, реже путать последовательность намеченных мероприятий, легче справляется с длительной и интенсивной интеллектуальной нагрузкой. В быту отметила, что редко забывает, куда положила важную для нее вещь, или содержание недавнего разговора с близкими людьми. В целом чувствует себя активнее, меньше утомляется, несмотря на насыщенный рабочий график. Кроме того, М. отмечает, что ранее наблюдающиеся последние годы почти ежедневные ноющие боли в области спины и суставов стали меньше беспокоить, хотя она не принимала по этому поводу уже давно какие-либо препараты.

Пациентке М. было рекомендовано: продолжать соблюдение поведенческих мероприятий, регулярный прием препаратов из группы статинов и Церебро® перорально в дозе 1200 мг/сут, преимущественно в первой половине дня, еще 3 мес. С учетом значимого улучшения КФ на фоне приема Церебро® показаны повторные курсы препарата по

аналогичной схеме (парентерально с последующим переходом на пероральное применение препарата) не менее 6 мес наряду с нефармакологическими методами лечения и поведенческими рекомендациями.

Обращает на себя внимание, что при адекватном по продолжительности приеме препарата холина альфосцерата (Церебро®) у пациентки отмечалось уменьшение выраженности болевого синдрома. Последние годы показано, что медиатор ацетилхолин играет важную роль не только в обеспечении КФ, но и обладает антиноцицептивными влияниями, воздействуя на нейрональные системы спинального и супраспинального уровней (области передней поясной извилины, префронтальной коры, миндалевидного тела и инсультных отделов) [17].

Результаты исследований последних лет [18–22] убедительно продемонстрировали у пациентов с хроническим болевым синдромом структурные изменения в виде атрофии и уменьшения объема серого вещества в областях головного мозга, имеющих непосредственное отношение к процессам возникновения и поддержания боли: орбитофронтальной коре, таламусе, поясной извилине, дорсолатеральной префронтальной коре, базальных ганглиях, гиппокампе, инсультных отделах и дорсальной части ствола. При этом выраженность анатомических перестроек вещества головного мозга прямо коррелирует с длительностью болевого синдрома [18], таким образом происходят дезадаптивные нейропластические изменения. Большая часть указанных областей головного мозга принимает непосредственное участие в реализации КФ, при этом показана обратная связь между интенсивностью боли и КФ [20, 21, 23]. В частности, у пациентов с хроническим болевым синдромом с помощью нейропсихологических тестов объективизировано нарушение процессов памяти, внимания, скорости и исполнительных функций [20]. Важно заметить, что функциональные нарушения, отражающие процессы дезадаптивной пластичности и лежащие в основе формирования и поддержания когнитивных расстройств и болевого синдрома, обычно обратимы после своевременно начатого и правильно проведенного лечения, что подразумевает использование патогенетически обоснованных лекарственных средств в соответствующих дозах и адекватно по продолжительности времени приема.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Atkinson JH. Chronic back pain: searching for causes and cures. *J Rheumatol* 2004; 31: 2323–5.
- Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2017; 390: 1211–859.
- Shmigel A, Foley R, Ibrahim H. Epidemiology of chronic low back pain in US adults: data from the 2009–2010 National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016; 68 (11): 1688–94.
- Schmidt C, Raspe H, Pfingsten M et al. Back pain in the German adult population: prevalence, severity, and sociodemographic correlates in a multiregional survey. *Spine* 2007; 32 (18): 2005–11.
- Tavee JO, Levin KH. Low Back Pain. *Continuum (Minneapolis)* 2017; 23 (2): 467–86.
- Исайкин А.И., Шевцова Г.Е., Рожков Д.О. и др. Роль мышечного фактора в развитии поясничной боли. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017; 9 (2): 95–101. [Isaikin A.I., Shevtsova G.E., Rozhkov D.O. et al. Role of muscle factor in development of low back pain. *Neurologia, neiropsikhiatriia, psikhosomatika*. 2017; 9 (2): 95–101 (in Russian).]
- Екушева Е.В., Войтенков В.Б. Острая боль в спине в практике невролога. *ПМЖ*. 2017; 9: 632–6. [Ekusheva E.V., Voitenkov V.B. Ostraiia bol' v spine v praktike neurologa. *RMZh*. 2017; 9: 632–6 (in Russian).]
- Chou R, Deyo R, Friedly J et al. Systemic pharmacologic therapies for low back pain: a systematic review for an american college of physicians clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2017; 166 (7): 480–92.

9. Knaggs R. Low back pain clinical guidelines: similarities and divergent views across the pond. *British J Pain* 2017; 11 (2): 70.
10. Koes BW, van Tulder MW, Thomas S. Diagnosis and treatment of low back pain. *BMJ* 2006; 332: 1430–4.
11. Rofail D, Myers L, Froggatt D. Treatment satisfaction and dissatisfaction in chronic low back pain: a systematic review. *J Psychol Psychother* 2016; 6: 260.
12. Екушева Е.В. Оптимальные подходы к купированию приступа мигрени: прошлое, настоящее и будущее. *РМЖ*. 2012; 10: 522–6.
- [Ekusheva E.V. Optimal'nye podkhody k kupirovaniyu pristupa migreni: proshloe, nastoiashchee i budushchee. *RMZh*. 2012; 10: 522–6 (in Russian).]
13. Hodkinson DJ, Khawaja N, O'Daly O et al. Cerebral analgesic response to nonsteroidal anti-inflammatory drug ibuprofen. *Pain* 2015; 156 (7): 1301–10.
14. Инструкция по медицинскому применению препарата Бруфен СР. [Instruktsiia po meditsinskomu primeneniiu preparata Brufen SR (in Russian).]
15. Rasquin SM, Lodder J, Visser PJ. Predictive accuracy of MCI subtypes for Alzheimer's disease and vascular dementia in subjects with mild cognitive impairment: a 2-year follow-up study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005; 19 (2/3): 113–9.
16. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. (DSM-5, DSM-V). Washington, DC: London: American Psychiatric Association, 2013.
17. Naser P, Kurer R. Molecular, cellular and circuit basis of cholinergic modulation of pain. *Neurosci* 2018; 387: 135–48.
18. Apkarian A, Sosa Y, Sonty S et al. Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. *J Neurosci* 2004; 24 (46): 10410–5.
19. Apkarian AV, Hashmi JA, Baliki MN. Pain and the brain: specificity and plasticity of the brain in clinical chronic pain. *Pain* 2011; 152 (3 Suppl): S49–64.
20. Moriarty O, McGuire BE, Finn DP. The effect of pain on cognitive function: a review of clinical and preclinical research. *Prog Neurobiol* 2011; 93 (3): 385–404.
21. Weiner DK, Rudy TE, Morrow L et al. The relationship between pain, neuropsychological performance, and physical function in community-dwelling older adults with chronic low back pain. *Pain Med* 2006; 7 (1): 60–70.
22. Mutso AA, Radzicki D, Baliki MN et al. Abnormalities in hippocampal functioning with persistent pain. *J Neurosci* 2012; 32 (17): 5747–56.
23. Eccleston C. Chronic pain and distraction: An experimental investigation into the role of sustained and shifting attention in the processing of chronic persistent pain. *Behav Res Ther* 1995; 33 (4): 391–405.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Екушева Евгения Викторовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. нервных болезней Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ, Клиника головной боли и вегетативных расстройств им. акад. А.М. Вейна. E-mail: ekushevaev@mail.ru

Eugenia V. Ekusheva – D. Sci. (Med.), Prof., Federal Research Center for Specialized Types of Medical Assistance and Medical Technologies, Wayne Clinic of Headache and Autonomic Disorders. E-mail: ekushevaev@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.09.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 31.10.2019

Цервикогенная миофасциальная боль

О.В. Воробьева✉

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

✉ovvorobeva@mail.ru

Аннотация

Миофасциальная боль (МФБ) – самая распространенная причина, вызывающая хроническую боль различной локализации, в том числе боли в спине, головные боли, боль в шее. Цервикогенная МФБ – важная составляющая офисного синдрома. Понимание причины, диагностики и лечения МФБ поможет предотвратить чрезмерные негативные воздействия хронической боли на общественное здоровье. Местное применение Вольтарена Эмульгеля может способствовать быстрой редукции острой МФБ в монотерапии или использоваться как важное дополнение мультимодальной терапии при рецидивирующих и хронических формах миофасциальных болевых синдромов.

Ключевые слова: цервикогенная миофасциальная боль, миофасциальный болевой синдром, триггерные точки, хроническая боль, Вольтарен Эмульгель.

Для цитирования: Воробьева О.В. Цервикогенная миофасциальная боль. Consilium Medicum. 2019; 21 (9): 136–141. DOI: 10.26442/20751753.2019.9.190674

Best Practice

Cervicogenic myofascial pain

Olga V. Vorob'eva✉

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

✉ovvorobeva@mail.ru

Abstract

Myofascial pain (MFP) is the most frequent cause of chronic pain of various localizations including back pain, headaches and cervical pain. Cervicogenic MFP is an important component of the office syndrome. Understanding of causes, diagnostics and treatment of MFP will help to prevent excessive negative impact of chronic pain on public health. Local use of Voltaren Emulgel may result in quick reduction of acute MFP after use in monotherapy. It also can be used as an important complementation to multimodal therapy in recurrent and chronic forms of myofascial pain syndromes.

Key words: cervicogenic myofascial pain, myofascial pain syndrome, trigger points, chronic pain, Voltaren Emulgel.

For citation: Vorob'eva O.V. Cervicogenic myofascial pain. Consilium Medicum. 2019; 21 (9): 136–141. DOI: 10.26442/20751753.2019.9.190674

Хронические болевые синдромы являются чрезвычайно распространенной причиной обращения за медицинской помощью, а также одним из самых значимых факторов, влияющих на расходы, связанные со здравоохранением. Миофасциальная боль (МФБ) – самая распространенная причина, вызывающая хроническую боль различной локализации, в том числе боли в спине, головные боли, боль в шее, ишемические кардиалгии и лицевые боли. Большинство людей считают, что хроническая боль не поддается лечению. Однако это не совсем так. МФБ с успехом может быть излечена в большинстве случаев. Негативные долгосрочные результаты ведения пациентов с МФБ часто вызваны недостаточными знаниями в области диагностики и менеджмента миофасциальных болевых синдромов (МФБС). МФБС может сформироваться в любой поперечно-полосатой мышце, и МФБ локализуются повсеместно от лица до голени. Поэтому неудивительно, что МФБС – один из наиболее частых болевых синдромов, его распространенность может достигать 54% у женщин и 45% у мужчин. Приблизительно у 1/4 пациентов с неспецифическими болями в спине боль обусловлена МФБС.

Чаще всего МФБС локализуется на шейном уровне, вовлекая мышцы шеи и/или плечевого пояса. МФБ, локализованная в области шейного отдела позвоночника, возникает после чрезмерной нагрузки или травмы мышц, поддерживающих плечи и шею. Также МФБ может быть результатом проблем позвоночника, например артропатии фасеточных суставов или кольцевого надрыва в одном из дисков. Шейный отдел – это наиболее уязвимая часть позвоночника в отношении травматических повреждений. Уязвимость обусловлена как слабым мышечным корсетом в области шеи, так и небольшими размерами и низкой механической прочностью позвонков шейного отдела. Повреждение позвоночника может произойти как в результате прямого удара в область шеи, так и при сгибательном или разгибательном движении головы, а также в результа-

те неадекватных статических нагрузок (длительное статическое положение спины, шеи и руки при работе за компьютером, при вождении автомобиля и т.д.). Чаще всего МФБС поражают трапециевидную, поднимающую лопатку, ромбовидные, надостную и подостную мышцы. Кроме того, МФБС в мышцах шеи может быть триггером мигренозной боли и головной боли напряжения [1], синдром височно-нижнечелюстного сустава также может иметь миофасциальное происхождение [2]. Основная проблема для пациентов с цервикальной МФБ – ее склонность к хроническому течению. Рецидив МФБ является распространенным сценарием. Причем в последующие болевые эпизоды могут дополнительно вовлекаться мышцы, находящиеся в функциональном блоке с мышцей, являющейся первичным генератором боли. Правильное и проведенное в адекватные сроки лечение позволяет другим мышцам в функциональном блоке скомпенсироваться и, следовательно, не создать более распространенную и хроническую проблему.

Дефиниция МФБС

МФБС – невоспалительное заболевание мышечной системы, ассоциированное с локальной болью и мышечной ригидностью. Заболевание характеризуется развитием в мышце сенситивных локусов (триггерных точек – ТТ), приводящих к боли в зонах, на первый взгляд, не связанных с мышцей (отраженная боль). ТТ могут располагаться в болевых зонах, а также в зонах на отдалении от локальной боли. ТТ определяется как гипертоническая область, расположенная в зоне спазмированных мышечных волокон. Выделяют активные и латентные ТТ. Латентная ТТ болезненна только при пальпации. Активная – проявляется в виде спонтанной отраженной боли (боли на отдалении от пораженной мышцы) в покое и/или при движении. Активная ТТ очень чувствительна, ее пальпация приводит к интенсивной боли под пальцем исследователя и, главное, вос-

производит боль в отраженной зоне. Острая или хроническая перегрузка мышцы способствует переходу латентной ТТ в активную. Латентная ТТ может сохраняться в течение многих лет, периодически вызывая острые приступы боли при незначительном перерастяжении, перегрузке или переохлаждении мышцы. Независимо от активности ТТ вызывают дисфункцию мышцы. Мышца, в которой сформировались одна и более активных или латентных ТТ, становится менее растяжимой, что обуславливает затрудненность и ограниченность движений с ее участием. Миофасциальные ТТ вызывают различные по тяжести симптомы: от болезненного ограничения движения при латентных ТТ до мучительной боли – при активных.

Описания МФБ датируются серединой XIX в., когда А. Frorier описал болезненные мышечные точки и высказал предположение, что скелетная мускулатура может быть причиной болевых синдромов. В начале 1900-х годов W. Gowers впервые использовал термин «фиброзит» для описания мышечного ревматизма, связанного с местной болезненностью и спазмом. В 1940-х годах Д. Тревелл предложила термин «миофасциальная боль». Ее текст, написанный совместно с Д. Симонсом, продолжает рассматриваться как основополагающий труд по теме МФБ. На русском языке этот труд впервые опубликован в 1989 г. под редакцией профессора А.М. Вейна.

Этиология цервикальной МФБ

Чаще всего цервикальная МФБ возникает после чрезмерной нагрузки или травмы мышц, поддерживающих плечи и шею. Распространенными сценариями возникновения боли является недавнее участие в автомобильной аварии (хлыстовая травма) или выполнение повторяющихся действий верхними конечностями, что характерно для офисных сотрудников. В большинстве случаев хлыстовая травма возникает при транспортных авариях, но может произойти и в других случаях, например при дайвинге. Эти боли формируются за счет разнообразных генераторов, включая миофасциальные, сухожильные, дискогенные и суставные источники.

Клинические проявления боли в шее, связанные с неспецифическими мышечно-скелетными и травматическими факторами, во многом схожи. Эти боли локализируются в задних парамедианных мышцах. Типичными зонами иррадиации боли являются затылок, плечи или область лопаток. Обычно боли сопровождаются тугоподвижностью шеи в одном или нескольких направлениях и могут быть ассоциированы с локальными субъективными чувствительными нарушениями (покалывание, ощущение жжения, горения).

МФБ – важная составляющая офисного синдрома, профессиональной проблемы офисных сотрудников. Два типа факторов predisposing к формированию МФБС у офисных сотрудников:

- Физические – стереотипность движений, длительное пребывание мышц верхнего пояса в антифизиологической позе (длительное статическое положение спины, шеи и правой руки при работе за компьютером), приводящие к нарушению баланса активности постуральных и динамических мышц. Например, трапециевидная МФБ обычно возникает, когда человек, занимающийся настольной работой, не имеет соответствующих подлокотников кресла или должен печатать на клавиатуре, которая слишком высока. Дополнительным фактором может быть микротравматизация мышечных волокон во время занятий фитнесом, особенно у лиц с нетренированной мускулатурой.
- Психологические факторы – высокий уровень ответственности и множество стрессорных факторов, связанных с профессиональной деятельностью (нарастание эмоциональной напряженности негативно сказывается

на позе). Недавнее исследование показало, что курение также коррелирует с развитием МФБС [3].

Наше собственное исследование 20 офисных работников с болью в шее и/или плечевом поясе показало, что у 80% пациентов боли имели рецидивирующий характер [4]. Значительная часть пациентов (75%) связывали боли в шее/плечевом поясе с профессиональной деятельностью, а именно – с недостаточно эргономичной организацией рабочего места. В частности, пациенты отмечали длительное пребывание в антифизиологических позах, выполнение стереотипных профессиональных движений, отсутствие рабочего кресла с подголовником, а также переохлаждение из-за сквозняков, работы кондиционера. Все пациенты отмечали значительный продолжительный эмоциональный стресс в связи с профессиональной деятельностью. Согласно данным опросника Маслач 85% больных имели средний и высокий уровень эмоционального истощения; 75% имели средний и высокий уровень деперсонализации; 75% имели средний и высокий уровень редукции профессиональных достижений. Клинико-anamnestические характеристики обследованной когорты больных выявили взаимосвязь болевого синдрома с факторами рабочей среды.

МФБС могут сформироваться как реакция на основную патологию позвоночника, такую как артропатия фасеточного сустава или кольцевой разрыв в одном из шейных дисков.

Другие проблемы, которые могут играть определенную роль в клинической картине цервикальной МФБ, включают эндокринную дисфункцию, хронические инфекции, дефицит питательных веществ, плохую осанку и психологический стресс.

Эпидемиология

Почти каждый 5-й пациент, наблюдаемый в общей врачебной практике, имеет МФБ. А среди пациентов специализированных на болевых синдромах центров почти 85% имеют миофасциальный компонент боли, утяжеляющий их состояние. Цервикальная МФБ встречается у обоих полов, но с преобладанием среди женщин. Заболеваемость цервикальными МФБС увеличивается от молодого к среднему возрасту. После среднего возраста заболеваемость постепенно снижается.

Прогноз

В случае адекватного лечения цервикальной МФБ прогноз в целом хороший. Результаты, по-видимому, лучше, когда лечение начинается на ранней стадии, чтобы предотвратить модель вовлечения дополнительных мышц, которая усугубляет боль. Без терапевтических усилий рецидивирование боли – наиболее распространенный сценарий. Временная потеря трудоспособности при хронической МФБ наиболее сильно связана с продолжительностью боли [3].

Клиническая картина и диагностика МФБС

Диагноз МФБ является клиническим, без каких-либо подтверждающих лабораторных тестов. Часто боль появляется в связи с травмой, и пациент четко понимает причину своей постоянной мышечной боли. Однако МФБ также может проявляться коварно, без явного предшествующего несчастного случая или травмы. Это может быть связано со стереотипными профессиональными действиями, плохой осанкой, стрессом или холодной погодой. Наиболее частые жалобы пациентов суммированы в табл. 1.

При осмотре подвижность шейного отдела позвоночника ограничена, при этом боль воспроизводится в положениях, растягивающих пораженную мышцу. Иногда пациент может жаловаться на слабость, но неврологический осмотр (тестирование мышечной силы) демонстрирует нормальную силу мышц верхних конечностей, атрофиче-

Таблица 1. Типичные жалобы пациентов с цервикогенной МФБ
Table 1. Typical complaints of patients with cervicogenic MFP

Ограничение диапазона движений шейного отдела позвоночника
Головная боль, боль в мышцах шеи и/или плечевом поясе
Боль, распространяющаяся на верхние конечности, сопровождающаяся онемением и покалыванием, что требует проведения дифференциального диагноза с радикулопатией или поражением периферических нервов
Нарушение сна из-за боли
Ограничения поворотов головы, например затрудняющее вождение автомобиля
Головокружение или тошнота

ских изменений также не наблюдается. Тестирование чувствительной сферы также не выявляет какой-либо патологии. Однако у пациентов могут наблюдаться сопутствующие локальные вегетативные явления (например, вазоконстрикция, пиломоторный ответ, гиперсекреция).

Клиническое обследование обязательно включает оценку пассивных и активных движений и тонуса мышц. Неотъемлемой частью диагностики МФБС является пальпация мышц и идентификация ТТ. При исследовании эффекторной мышцы в пределах спазмированных мышечных тяжей пальпируются чрезвычайно чувствительные «узелки», которые называются ТТ. Большинство исследователей признают пальпацию основным методом диагностики МФБС, при достаточном владении данной техникой возможно идентифицировать 85–90% ТТ. Недавние исследования показали, что ручная пальпация для выявления ТТ обладает хорошей надежностью, хотя некоторые ограничения присущи диагностическим критериям. Наиболее легко обнаруживаются ТТ, локализованные поверхностно или в зоне локализованного спазма. Для более точной идентификации локализации и активности ТТ желательно предварительно расслабить спазмированные, болезненные мышцы. С этой целью может быть использована техника постизометрической релаксации или, при отсутствии специальных навыков, пассивная механическая релаксация. В зависимости от расположения и объема мышцы могут использоваться различные техники пальпации (прямое надавливание на ТТ пальцами, поверхностная пальпация, щипковая пальпация). Для поверхностно расположенных небольших мышц проводится мягкая пальпация кончиками пальцев. Легкодоступные мышцы (например, кивательная мышца, верхняя порция трапециевидной мышцы и др.) захватываются между большим и остальными пальцами, и мышечные волокна пропускаются между пальцами (щипковая пальпация). Эффективность метода возрастает при использовании топографических карт излюбленного расположения ТТ в мышцах. Ассоциативные дерматомальную сенситизацию и трофи-

ческую отечность можно оценить, используя щипковый захват кожи.

Для каждой мышцы существуют строго очерченная зона отраженной боли и стабильное расположение ТТ. Но диагностика МФБС усложняется тем, что, как правило, болевая зона обусловлена не одним активным триггером, а несколькими, расположенными в смежных мышцах или мышцах-антагонистах. Вторичные триггеры закономерно формируются и в мышцах-синергистах, которые постоянно перегружены из-за снижения нагрузки на пораженную мышцу. Несмотря на «разрастание» болевой зоны с течением болезни, она остается асимметричной и практически не переходит на другую половину тела. Сенситивность активных триггеров постоянно варьирует, что клинически проявляется в колебании выраженности боли («хорошие» и «плохие» дни).

ТТ, располагающиеся в пораженных мышцах (трапециевидной, лестничных, малой и большой грудной мышцах, дельтовидных), могут вызывать боли как в области шеи, так и в надплечье, области плечевого сустава и в плече (табл. 2).

Лечение

Пациенты с цервикальной МФБ должны быть информированы о факторах, которые могут способствовать их боли и потере подвижности. Специалист по лечебной физкультуре может обучить пациента правильным привычкам и предложить программу упражнений для улучшения растяжимости мышечной ткани. Пациент также может извлечь выгоду из конкретных стратегий для улучшения осанки и механики тела в повседневной деятельности. Надлежащее изменение и обновление рабочего места также может способствовать улучшению состояния пациента и препятствовать рецидиву боли. Цервикальная МФБ является излечимым состоянием, если пациент осведомлен о своем состоянии и принимает активное участие в процессе восстановления.

В течение последнего десятилетия было предложено множество лекарственных методов лечения и продемонстрировано их положительное влияние на боль и улучшение функции мышцы. Для достижения быстрой эффективной редукции боли и улучшения функции мышцы рекомендуется использовать мультимодальный подход, который включает комбинацию фармакологических методов лечения, различных физиотерапевтических методов и инъекционных методов лечения [5]. Терапевтическая тактика полностью зависит от выраженности болевого синдрома, его продолжительности и от количества мышц, пораженных МФБС. При тяжелых МФБС используют комбинированное лечение, сочетая фармакологические и нефармакологические методы.

Таблица 2. Мышцы, наиболее часто подверженные развитию МФБС (по Д. Тревелл, Д. Симонсу, 1989)
Table 2. Muscles that are more frequently susceptible to MFPS (by D.Trevell, D. Simons, 1989)

Мышца	Типичные зоны отраженной боли	Примечание
Трапециевидная мышца • верхние пучки	Височная область и за глазницей, реже заушная область	Усиление боли при максимальном повороте головы от пораженной мышцы
Мышца, поднимающая лопатку	Область перехода шеи в надплечье	Ограничен поворот шеи («скованная» шея)
Надостная мышца	Плечо и надплечье, может распространяться на предплечье	Усиление боли при отведении плеча
Дельтовидная мышца	Дельтовидная область плеча (месторасположение дельтовидной мышцы)	Затруднение при подъеме плеча до горизонтального уровня
Малая круглая мышца	Область плечевого сустава	Глубокая боль в ограниченной зоне, имитирующая бурсит
Лестничные мышцы	Область плечевого сустава и руки, реже грудь, лопатка и межлопаточная область	При сдавлении нижнего ствола плечевого сплетения и сосудистого пучка могут быть отечность руки и симптомы выпадения чувствительных и двигательных функций на руке (скаленус-синдром)

Таблица 3. Дополнительные воздействия на ТТ
Table 3. Additional stimulation of trigger points

- Инъекции 0,5–1% лидокаина в ТТ
- Сухая пункция (акупунктурная игла)
- Пассивный массаж ТТ
- Ишемическая компрессия (давление на ТТ в течение 90 с)
- Разогревание ТТ – горячие подушечки держат на болевых зонах в течение 20 мин до упражнений
- Повторные движения с участием спазмированных мышц
- Транскутанная электрическая стимуляция (сеанс приблизительно 20 мин)
- Постизометрическая релаксация

Стандартное лечение включает:

- медикаменты, такие как нестероидные противовоспалительные агенты (нестероидные противовоспалительные препараты – НПВП) и миорелаксанты;
- воздействие на ТТ, в том числе физиотерапевтическое;
- терапию, направленную на восстановление нормально функционирующей мышечной ткани: редукция растяжения мышц, укрепление мышечного каркаса, изменение образа жизни.

НПВП являются наиболее часто используемыми препаратами для лечения МФБС, поскольку они доступны и имеют относительно мягкий профиль побочных эффектов. Топические (местные) формы НПВП, лишённые системных побочных эффектов, благодаря минимальной системной абсорбции обладают лучшим соотношением эффективности/безопасности при купировании МФБС. Разумно рекомендовать начинать лечение НПВП с первых дней развития болевого синдрома. Основная кратковременная задача – разрушение ТТ, что приводит к редукции боли. Поэтому для эффективности лечения важно достижение высокой концентрации активного вещества в эффекторном локусе мышцы (спазмированном мышечном тяжё с ТТ) при более низкой его концентрации в плазме крови. Согласно современным представлениям эффективность локальной терапии во многом зависит от способности лекарственного средства преодолеть кожный барьер. Показано, что молекулы лекарственного препарата для наружного применения, с одной стороны, должны быть водорастворимыми, с другой – обладать липофильными свойствами [6]. Этим характеристикам полностью отвечает форма для локального использования Вольтарен Эмульгель (Voltaren Emulgel). Препарат содержит диклофенак диэтиламин в виде патентованной формы, сочетающей свойства эмульсии и геля. Липофильная основа – эмульсия и включает в себя жировые компоненты, которые способствуют быстрому проникновению Вольтарена к очагу боли и воспаления. Гидрофильная основа является гелем, включает в себя водные и спиртовые компоненты и оказывает местным охлаждающим и успокаивающим действием [7]. Благодаря такой особой структуре препарат легко преодолевает физиологические барьеры и концентрируется в региональных мягких тканях (мышцах, фасциях). В исследовании Dreiser (1994 г.) показано, что Вольтарен Эмульгель в 3 раза быстрее впитывается с поверхности кожи, чем другие гели. Чем ближе к коже ткань-мишень, тем выше в ней концентрация диклофенака. Быстрая редукция боли – важная составляющая хорошего прогноза МФБС. Скорость начала действия топического препарата и, соответственно, наступление обезболивания во многом зависят от скорости абсорбции. Высокая скорость абсорбции топического диклофенака в форме эмульгель способствует его быстрому впитыванию с поверхности, проникновению в ткани-мишени и наступлению обезболивания. Многочисленные исследования показывают, что терапевтический эффект топического диклофенака наступает быстро и постепенно нарастает, что приводит к

редукции мышечной боли уже в 1-е сутки применения препарата.

С точки зрения безопасности важно, что при этом концентрации диклофенака в плазме крови примерно в 100 раз ниже, чем после перорального приема сопоставимых доз диклофенака [8]. При лечении МФБС важно постоянное поддержание концентрации в очаге генерации боли. Этому требованию в полном объеме отвечает форма Вольтарена Эмульгель 2% – 12 ч. Главной характеристикой этой формы является пролонгированное действие однократной дозы до 12 ч, что позволяет уменьшить частоту нанесения до 2 раз в сутки и создает пациенту удобный режим применения. Результаты исследований и применения в клинической практике Вольтарена Эмульгеля свидетельствуют о его высокой эффективности и хорошей переносимости [9, 10]. Вольтарен Эмульгель может применяться как монотерапия при острых МФБС или как существенное дополнение к другим методам лечения при рецидивирующих и хронических формах МФБС.

Практически стандартной стала комбинация НПВП и миорелаксантов при лечении МФБС, позволяющая уменьшить сроки лечения. Кроме того, одновременное применение миорелаксантов и НПВП позволяет снизить дозу последних и, следовательно, их побочные эффекты. На фоне приема миорелаксантов облегчается проведение постизометрической релаксации мышц, массажа, лечебной физкультуры. Доказано, что использование миорелаксантов позволяет избавить мышцу не только от активных, но и от латентных ТТ, т.е. улучшает отдаленный прогноз, снижая рецидивирование МФБС. Обычно используют баклофен, тизанидин, толперизон. В то же время побочные эффекты миорелаксантов (чрезмерное расслабление мышц, субъективно сопровождающееся ощущением слабости, выраженный седативный эффект, нарушающий привычную активность пациента) лимитируют использование этого класса препаратов.

Дополнительные воздействия на ТТ суммированы в табл. 3.

Вспомогательное лечение (антидепрессанты, анксиолитики, гипнотики)

Нет качественных рандомизированных контролируемых исследований по применению этих агентов у пациентов с МФБС, но многочисленные исследования показывают эффективность этих препаратов для лечения хронической боли. Необходимо отметить, что хроническая боль часто ассоциирована с депрессией, и эффективное лечение депрессии может существенно уменьшить боль. Наличие коморбидных синдромов требует обязательных направленных терапевтических усилий.

Физическая активность

Необходимо рекомендовать больному скорейшее возвращение к привычной дневной активности. Лечебная физкультура обладает позитивным эффектом. Избегание позного напряжения, ежедневные занятия лечебной физкультурой, владение аутогенной тренировкой с умением расслаблять мышцы – эффективная защита против мышечной боли. Необходимо побуждать пациента к позитивному изменению жизненного стиля (избегание антифизиологических поз, рациональное оборудование рабочего места, прекращение курения, контроль массы тела, занятия лечебной физкультурой, ежегодные курсы массажа, владение аутогенной тренировкой с умением расслаблять мышцы).

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Harden RN, Cottrell J, Gagnon CM et al. Botulinum toxin a in the treatment of chronic tension-type headache with cervical myofascial trigger points: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Headache* 2009; 49 (5): 732–43.
2. Duyur Cakit B, Genç H, Altuntaş V, Erdem HR. Disability and related factors in patients with chronic cervical myofascial pain. *Clin Rheumatol* 2009; 28 (6): 647–54.
3. Custodio L, Carlson CR, Upton B et al. The impact of cigarette smoking on sleep quality of patients with masticatory myofascial pain. *J Oral Facial Pain Headache* 2015; 29 (1): 15–23.
4. Воробьева О.В., Лысенко А.С. Комбинированный гель, содержащий ибупрофен и левоментол, в терапии острой боли в шее и/или плечевом поясе, вызванной болезненным мышечным спазмом. *Лечащий врач*. 2018; 10–22: 39–43.
[Vorob'eva O.V., Lysenko A.S. Kombinirovannyi gel', soderzhashchii ibuprofen i levomentol, v terapii ostroi boli v shee i/ili plechevom poase, vyzvannoi bolezennym myshechnym spazmom. *Lec-hashchii vrach*. 2018; 10–22: 39–43 (in Russian).]
5. Desai MJ, Bean MC, Heckman TW et al. Treatment of myofascial pain. *Pain Manag* 2013; 3 (1): 67–79.
6. Jorge L. Topical analgesics. *J Pain Res* 2011; 4: 11–24.
7. Sintov AC, Botner S. Transdermal drug delivery using microemulsion and aqueous systems: influence of skin storage conditions on the in vitro permeability of diclofenac from aqueous vehicle systems. *Int J Pharm* 2006; 311 (1–2): 55–62.
8. Riess W, Schmid K, Botta L et al. The percutaneous absorption of diclofenac. *Arzneimittelforschung* 1986; 36 (7): 1092–6.
9. Имамединова Г.Р., Иголкина Е.В. Топические формы диклофенака в лечении заболеваний опорно-двигательного аппарата. *Мед. совет*. 2018; 12: 98–104.
[Imametdinova G.R., Igolkina E.V. Topicheskie formy diklofenaka v lechenii zabolevanii oporno-dvigatel'nogo apparata. *Med. sovet*. 2018; 12: 98–104. (in Russian).]
10. Бадюкин В.В. Значение локальной терапии НПВП в клинической практике. *Врач*. 2012; 4: 81–5.
[Badokin V.V. Znachenie lokal'noi terapii NPVP v klinicheskoi praktike. *Vrach*. 2012; 4: 81–5 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Воробьева Ольга Владимировна – д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: ovvorobeva@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5070-926X>

Olga V. Vorob'eva – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: ovvorobeva@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5070-926X>

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.10.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 31.10.2019

Дифференцированный подход при назначении нестероидных препаратов: «спринтеры» и «стайеры» анальгетической терапии

А.Е. Каратеев^{✉1}, Д.С. Зубков²

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

²ООО «Ассоциация травматологов-ортопедов Москвы», Москва, Россия

[✉]aekarat@yandex.ru

Аннотация

Нестероидные противовоспалительные препараты – основной инструмент для лечения скелетно-мышечной боли. Различия в фармакологических свойствах и профиле безопасности этих препаратов позволяет разделить «сценарии» их клинического использования. Для купирования острой интенсивной боли целесообразно применять неселективные нестероидные противовоспалительные препараты с высоким быстродействием и максимальным обезболивающим потенциалом. Пользуясь спортивной терминологией, их можно назвать «спринтерами» анальгетической терапии. К ним следует отнести хорошо известный российским врачам кетопрофен. Для длительного контроля скелетно-мышечной боли целесообразно применять селективные ингибиторы циклооксигеназы 2-го типа, обладающие хорошим профилем безопасности. Это «стайеры» обезболивающего лечения, ярким представителем которых следует считать эторикоксиб. В настоящем обзоре приводятся 2 клинических случая, иллюстрирующих подходы к использованию данных препаратов в реальной клинической практике.

Ключевые слова: скелетно-мышечная боль, неспецифическая боль в спине, остеоартрит, нестероидные противовоспалительные препараты, кетопрофен, эторикоксиб.

Для цитирования: Каратеев А.Е., Зубков Д.С. Дифференцированный подход при назначении нестероидных препаратов: «спринтеры» и «стайеры» анальгетической терапии. Consilium Medicum. 2019; 21 (9): 142–148. DOI: 10.26442/20751753.2019.9.190688

Review

Differentiated approach to prescription of non-steroid drugs: “sprinters” and “stayers” of analgesic treatment

Andrei E. Karateev^{✉1}, Dmitrii S. Zubkov²

¹Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

²Association of Orthopedic Traumatologists of Moscow, Moscow, Russia

[✉]aekarat@yandex.ru

Abstract

Non-steroid anti-inflammatory drugs are the main instrument for musculoskeletal pain treatment. Differences in pharmacologic properties and safety profile of these medications allow to divide the “scenarios” of their clinical use. For acute pain treatment it is reasonable to use non-selective non-steroid anti-inflammatory drugs with rapid response time and maximum analgesic potential. Using sport terminology we will call them “sprinters” of analgesic therapy. These medications include ketoprofen that is well known by Russian medical practitioners. For long-term treatment of musculoskeletal pain it is reasonable to use selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors with good safety profile. These medications are the “stayers” of analgesic treatment; etoricoxib is one of the prominent representatives of the group. The review presents 2 clinical cases that illustrate approaches to the use of these medications in real clinical practice.

Key words: musculoskeletal pain, non-specific back pain, osteoarthritis, non-steroid anti-inflammatory drugs, ketoprofen, etoricoxib.

For citation: Karateev A.E., Zubkov D.S. Differentiated approach to prescription of non-steroid drugs: “sprinters” and “stayers” of analgesic treatment. Consilium Medicum. 2019; 21 (9): 142–148. DOI: 10.26442/20751753.2019.9.190688

Персонализация – один из основополагающих принципов современной медицины. Предполагает индивидуальный подход к каждому пациенту с учетом особенностей клинической картины и течения заболевания, наличия коморбидного патологического, фармакологического анамнеза, психического и социального статуса. При этом следует тщательно оценивать механизм действия лекарственных средств, их фармакологические свойства, возможные нежелательные реакции (НР) – применительно к конкретному больному и конкретному клиническому случаю. В идеале, каждый пациент должен получать уникальную схему лечения, которая позволит добиться максимального терапевтического успеха и избежать серьезных лекарственных осложнений.

В настоящем обзоре мы предлагаем рассмотреть те факторы, которые определяют выбор анальгетического препарата для лечения скелетно-мышечной боли (СМБ). СМБ, развитие которой связано с наиболее частыми заболеваниями опорно-двигательного аппарата, такими как остеоартрит (ОА) и неспецифическая боль в спине (НБС), представляет одну из главных проблем, стоящих перед современной медициной. Результаты серии эпидемиологических исследований показывают, что хроническая боль отмечается у 10–30% жителей развитых стран мира [1]. По данным, полученным в ходе всемирного исследования бре-

мени болезней (GBD) 2017 г., в котором изучалось влияние 354 заболеваний и патологических состояний на здоровье граждан 195 стран мира, НБС является одной из главных причин стойкой потери трудоспособности. Индекс YLDs (число лет, прожитых с инвалидностью) для данной патологии составил 64946,7 тыс. лет [2]. Хроническая НБС является у значительной части работоспособных жителей западных государств: во Франции – у 15–40%, Италии – 6%, США – 13% [3, 4]. Столь же серьезной представляется проблема ОА. Так, в США клинически выраженный ОА отмечается у каждого 8-го жителя этой страны, что в целом составляет около 27–31 млн человек [5]. Согласно суммарной оценке ОА страдают более 250 млн жителей Земли [6]. Это заболевание определяет необходимость в серьезных дорогостоящих хирургических операциях – эндопротезировании коленных и тазобедренных суставов примерно у 900 тыс. жителей США и 180 тыс. жителей Великобритании ежегодно [7].

Важность вопроса лечения СМБ для нашей страны показывают данные Росстата. К окончанию 2016 г. в России зафиксировано 19,2 млн жителей с болезнями XIII класса Международной классификации болезней 10-го пересмотра – МКБ-10 (патология костно-мышечной системы и соединительной ткани) [8]. Поскольку население нашей стра-

ны составляет 146,8 млн человек, можно рассчитать, что заболевания суставов и позвоночника имеют примерно 13% наших соотечественников. Очевидно, что большая часть из них страдает из-за рецидивирующей или постоянной СМБ.

Препаратами 1-й линии для купирования интенсивной СМБ, в том случае, когда не помогают безрецептурные анальгетики и немедикаментозные методы лечения, являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [1]. Целесообразность применения этого класса анальгетиков четко обозначена в отечественных и зарубежных рекомендациях по лечению пациентов с НБС (PHOT-2018, ACP-2017, NICE-2016) [9–11] и ОА (APP-2017, OARSI-2019, ESCO-2019) [12–14]. Кроме того, указание на использование НПВП имеется во всех стандартах первичной медико-санитарной и специализированной медицинской помощи при заболеваниях суставов и позвоночника, сопровождающихся выраженной болью. НПВП обладают хорошим анальгетическим и противовоспалительным потенциалом, они доступны и удобны в использовании. Тем не менее при их применении следует учитывать возможный риск серьезных НР со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы (ССС) и почек. Именно вероятность развития НР – а не только эффективность и удобство применения – определяет персонализацию использования НПВП в конкретной клинической ситуации [12].

В соответствии с реальной клинической практикой можно представить 2 основных «сценария» применения НПВП. Первый из них иллюстрируется следующим наблюдением.

Пациентка А., 47 лет, обратилась к врачу с жалобами на боли в нижней части спины, возникшие накануне после физической нагрузки (подъем тяжелой сумки). Боль локализуется с правой стороны поясничного отдела спины, носит интенсивный характер (8 см по 10-сантиметровой визуальной аналоговой шкале – ВАШ), резко усиливается при движении, в вертикальном положении, при попытке наклона вперед и вправо. Отмечается иррадиация болевых ощущений в область ягодицы и по наружной части бедра (выше колена). В состоянии покоя и горизонтальном положении интенсивность боли снижается, но все равно остается на достаточно высоком уровне, составляя 5 см ВАШ. Данный эпизод второй за последние 6 мес, однако в первом случае выраженность боли была меньше и быстро купировалась при использовании локальной лекарственной формы, содержащей НПВП. За последнее время – до настоящего эпизода боли в спине – пациентка не отмечала существенного ухудшения здоровья: не отмечалось немотивированного снижения массы тела, лихорадки, слабости, повышенной утомляемости, болей в суставах и мышцах. Наличие висцеральных, онкологических и инфекционных заболеваний, падений, серьезные травмы спины отрицает. Периодически отмечает повышение артериального давления (АД) до 150/100 мм рт. ст., по рекомендации врача принимает комбинированный препарат (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента и мочегонное), который успешно контролирует артериальную гипертензию.

При осмотре нет явных изменений со стороны кожи и слизистых, увеличения периферических лимфоузлов, признаков поражения суставов, патологии ССС, органов брюшной полости и почек. Обращают на себя внимание напряжение паравертебральных мышц справа, выраженная болезненность при пальпации на уровне L3–L4. Явного симптома натяжения (Ласега) не определяется. Движения в правой ноге сохранены, тазовых расстройств нет, выраженные неврологические нарушения не выявлены.

Таким образом, данный случай можно трактовать как острую неспецифическую боль в нижней части спины (M54.5 по МКБ-10). Учитывая анамнез и отсутствие определенных «красных флажков» – симптомов, которые ука-

зывают на наличие потенциально опасных заболеваний и патологических состояний, основным действием врача в данной ситуации должно стать назначение эффективного анальгетика – НПВП.

Требуется ли в данном случае дополнительная диагностика, например, рентгеновское исследование? Согласно сохраняющему свою силу приказу Минздрава России от 24.12.2007 №797 о порядке оказания амбулаторно-поликлинической помощи пациентам с болью внизу спины, стандарт диагностики НБС включает проведение рентгенографии позвоночника, общий клинический анализ крови и мочи [15]. С другой стороны, хорошо известно, что методики нейровизуализации при острой/подострой НБС не дают информации, которая влияла бы на тактику лечения. Этот вопрос изучен в ходе большого числа исследований. Так, R. Chou и соавт. [16] провели метаанализ 6 работ (n=1804), в которых изучались непосредственные и отдаленные результаты терапии НБС, назначенной после нейровизуализации (рентгенография, магнитно-резонансная, компьютерная томография), или только на основании физикального осмотра и оценки анамнеза. Ни непосредственно после курса лечения, ни через 6 и 12 мес уровень боли и функциональное состояние (по шкале Роланда-Морриса) у пациентов – использовались ли методики нейровизуализации или нет – не различались.

Конечно, лечащий врач не должен оспаривать существующие стандарты лечения и обязан скрупулезно выполнять их. Однако следует помнить, что основная функция врача – помощь пациенту. В данном случае его главными действиями должны стать формирование позитивного настроя у пациентки, четкая рекомендация сохранять нормальную физическую активность и назначение эффективного и быстродействующего НПВП [9–11].

В этой ситуации наиболее оправданным будет применение препаратов, обладающих высокой биодоступностью, быстродействием и доказанной эффективностью при острой боли. Это, пользуясь спортивной терминологией, *препараты-«спринтеры»*, предназначенные для «короткой дистанции» лечения. Одним из наиболее удачных препаратов данного типа является кетопрофен. Он используется в Европе в 1971 г. и имеет устойчивую репутацию эффективного и надежного анальгетика. Итальянские ученые P. Sarzi-Puttini и соавт. высоко оценили роль кетопрофена в обзоре с весьма характерным названием «Боль и кетопрофен: его роль в клинической практике», который опубликован в 2010 г. Они указывают на основательную доказательную базу его эффективности, широкий спектр показаний – по сути все патологические процессы, сопровождающиеся острой и хронической болью, огромный опыт его клинического использования [17].

Многие эксперты связывают высокий анальгетический потенциал кетопрофена с особенностями его молекулы. Липофильность и относительно небольшие размеры кетопрофена определяют его способность легко проникать в воспаленную ткань (например, в синовиальную полость при артрите), создавая высокую концентрацию [18, 19]. Большое значение придается диффузии кетопрофена через гематоэнцефалический барьер и его действию на центральные структуры болевой системы. Экспериментальные данные подтверждают равновесие концентрации несвязанной фракции кетопрофена в плазме крови и ликворе. При этом центральный эффект этого препарата связывается не только с блокадой циклооксигеназы (ЦОГ)-2, но и иными механизмами, в частности с его влиянием на серотонинергическую антиноцицептивную систему [18, 19].

Работу с кетопрофеном облегчает наличие полного спектра лекарственных форм: раствора для внутривенного и внутримышечного введения, стандартных таблеток, капсул контролируемого высвобождения, форм для местного применения, ректальных свечей [17].

Кетопрофен – весьма удачное средство для ургентного обезболивания. В 2017 г. опубликованы данные Кокрановского метаанализа, оценивающего результаты однократного приема кетопрофена в дозировке от 6,5 до 100 мг при острой послеоперационной боли. Материалом послужили данные 14 рандомизированных контролируемых исследований – РКИ (968 больных, получавших кетопрофен, 520 – плацебо), а основным критерием оценки было снижение боли более 50% на срок от 4 до 6 ч. Исследователи использовали индекс NNT (Number Need to Treat), показывающий число больных, которых необходимо пролечить для достижения значимого отличия от плацебо. Этот индекс составил 2,4–3,3, что показывает достаточно высокую эффективность препарата. Так, после однократного приема кетопрофена 50 мг число больных с уменьшением боли более 50% составило 57%, плацебо – только 23% (8 РКИ, n=594, NNT 2,9; 95% доверительный интервал – ДИ 2,4–3,7) [20].

Одним из доказательств высокой анальгетической эффективности кетопрофена стала работа итальянских ученых P. Sarzi-Putini и соавт. – метаанализ 13 РКИ (n=898), в которых сравнивалось действие кетопрофена 50–200 мг/сут с ибупрофеном 600–1800 мг/сут или диклофенаком 75–100 мг/сут у больных с разными ревматическими заболеваниями. Кетопрофен показал достоверное превосходство над препаратами сравнения в 9 из 13 РКИ. При этом вероятность достижения благоприятного эффекта при назначении кетопрофена была почти в 2 раза выше (отношение шансов – ОШ 0,459, ДИ 0,33–0,58; p=0,000) [21].

Важным доказательством достоинств кетопрофена стало европейское проспективное открытое исследование, охватившее около 20 тыс. больных с различной ревматической патологией, в основном ОА. Через 1 мес более 70% пациентов, принимавших кетопрофен в дозировке 200 мг/сут, отметили хороший или превосходный результат, при этом ЖКТ-осложнения суммарно возникли у 13,5%, а язвы и кровотечения – всего у 0,03% [22].

Подобно всем НПВП, кетопрофен может вызывать класс-специфические НР, что необходимо учитывать при его использовании. При этом одно из наиболее крупных европейских популяционных исследований безопасности НПВП – работа финских ученых A. Helin-Salmivaara и соавт., которая показала для кетопрофена относительно низкий риск ЖКТ-осложнений. Авторы оценили причины развития 9191 эпизода кровотечения, появления язвы и перфорации, отмеченных за период с 2000 по 2004 г. Контроль составили 41 780 лиц, соответствующих по полу и возрасту. По результатам анализа вероятность ЖКТ-осложнений при использовании кетопрофена оказалась ниже в сравнении с диклофенаком: ОШ 3,7 и 4,2 соответственно [23].

В нашей стране накоплен обширный опыт применения кетопрофена в реальной клинической практике и проведен ряд клинических исследований, результаты которых показали не только хороший терапевтический потенциал этого препарата, но и низкую частоту серьезных НР [24–28].

Влияние кетопрофена на состояние ССС определялось в нескольких эпидемиологических работах. Так, низкий риск развития инфаркта миокарда (ИМ) при использовании кетопрофена показан G. Singh и соавт. [29], которые провели анализ связи между приемом НПВП и развитием ИМ у 15 343 больных (контроль составили 61 372 лица без этого осложнения). Продemonстрировано, что кетопрофен ассоциировался с наименьшим риском ИМ (ОШ 0,88) даже в сравнении с напроксеном (ОШ 1,08), который большинством мировых экспертов считается наиболее безопасным для ССС НПВП.

Сходные данные продемонстрированы D. Solomon и соавт. [30], сопоставившими применение различных НПВП у 4425 больных, у которых развился ИМ, и 17 700 лиц без данного осложнения. Показано, что существенного различия по использованию кетопрофена в этих группах не бы-

ло. Этот препарат принимали 53 (1,2%) больных, у которых развился ИМ, и 190 (1,1%) лиц, составлявших контроль. Очевидно, что использование кетопрофена, по данным этого исследования, не повышало риск развития ИМ.

Еще одним доказательством низкого кардиоваскулярного риска кетопрофена стали результаты работы финских ученых A. Helin-Salmivaara и соавт. [31]. Они сопоставили данные о приеме НПВП у 33 309 лиц, перенесших ИМ, и 138 949 здоровых людей. Оказалось, что прием кетопрофена фактически не увеличивал опасность развития ИМ (ОШ 1,11). Соответствующий уровень риска ИМ для ряда популярных НПВП значительно выше, он составил для диклофенака 1,35, мелоксикама – 1,25, нимесулида – 1,69.

В нашей стране успешно используется так называемая ступенчатая схема применения кетопрофена, когда при максимально выраженной боли в первые дни применяется инъекционная форма препарата, а затем, после достижения быстрого улучшения состояния, пациент переводится на пероральный прием. Очень удачной лекарственной формой кетопрофена для перорального приема является Кетонал Дуо® 150 мг, одна капсула которого обеспечивает обезболивающее и противовоспалительное действие в течение 24 ч [32–34].

Назначение именно этого препарата может быть наиболее целесообразным в представленном выше клиническом случае. Разумеется, перед назначением кетопрофена следует специально спросить пациентку, не имела ли она язвы желудка или двенадцатиперстной кишки, ЖКТ-кровотечения, не принимает ли она лекарств, снижающих свертываемость крови (например, низкие дозы ацетилсалициловой кислоты), нет ли у нее серьезных заболеваний ССС и почек, не было ли аллергических реакций на НПВП. Отсутствие противопоказаний и серьезных факторов риска осложнений, связанных с НПВП, следует кратко отметить в амбулаторной карте.

Кетопрофен (Кетонал Дуо®) следует рекомендовать принимать один раз в день до полного купирования или значительного уменьшения интенсивности боли. Обычно для разрешения острого приступа НБС требуется от 3 до 14 дней. Важно отметить, что официальная инструкция кетопрофена не предполагает каких-либо ограничений по длительности его применения [35]. Повысить эффективность обезболивающей терапии в данном случае возможно путем комбинации кетопрофена и миорелаксанта – например, толперизона в дозировке 150 мг 3 раза в день. Показаниями для назначения последнего будет наличие выраженного локального мышечного напряжения, отмеченного при физикальном осмотре. При каких-либо неприятных ощущениях со стороны ЖКТ – диспепсии или симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, а также при опасениях пациентки в отношении развития осложнений со стороны ЖКТ – показано дополнительное назначение ингибитора протонной помпы в профилактической дозировке (например, омепразол 20 мг/сут).

Следующий клинический случай иллюстрирует другой «сценарий» применения НПВП.

Пациентка Б., 62 года, обратилась к врачу с жалобами на выраженные боли в области коленных суставов (больше справа), усиливающиеся в начале движения, при длительной ходьбе и долгом пребывании в вертикальном положении. В последние 2–3 нед боли также отмечаются в ночное время, особенно под утро и в момент просыпания. После пробуждения в коленных суставах отмечается ощущение «скованности», которое продолжается в течение 5–10 мин. Также Б. отмечает умеренно выраженные «ноющие» боли в нижней части спины, которые усиливаются при движении и в вертикальном положении. Интенсивность боли при движении в коленных суставах и спине может оцениваться пациенткой в 6 см по 10-сантиметровой ВАШ. Боли в суставах и спине отмечает на протяжении нескольких лет, с периодическими усилениями и

уменьшениями интенсивности. В последнее время нерегулярно принимает ибупрофен, использует мази с НПВП с умеренным эффектом.

Страдает сахарным диабетом 2-го типа, течение которого контролируется приемом метформина 1000 мг/сут. У пациентки ранее выявлена артериальная гипертензия, однако в последние годы на фоне приема комбинированного препарата ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и блокатора кальциевых каналов уровень АД не превышает 130 и 80 мм рт. ст. Периодически отмечает появление изжоги и боли в эпигастрии, особенно на фоне приема НПВП, по поводу чего принимает ингибиторы протонной помпы и антацидные препараты. Другие висцеральные заболевания, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, ИМ, инсульт, приступы стенокардии отрицает.

При осмотре обращает внимание избыточная масса тела (индекс массы тела 32 кг/м²); явных изменений со стороны кожи и слизистых, увеличения периферических лимфоузлов, признаков поражения суставов, патологии ССС, органов брюшной полости и почек не отмечается. Отмечены умеренное напряжение паравертебральных мышц поясничного отдела с обеих сторон, выраженная болезненность латеральные остистых отростков на уровне L3–L4 и L4–L5. Боль в спине усиливается при разгибании, ротации и боковом сгибании позвоночника. При этом симптомы натяжения (Ласега) и явные неврологические нарушения не определяются. Имеются изменения дистальных межфаланговых суставов кистей (узелки Гиббердена), небольшая припухлость, болезненность при пальпации, максимальном сгибании и разгибании коленных суставов, отчетливый «хруст», больше справа.

В общем и биохимическом анализе крови, анализе мочи явных изменений не определяется; уровни СОЭ и С-реактивного белка не повышены. При рентгенографии поясничного отдела позвоночника можно отметить признаки дегенеративных изменений: неравномерное сужение межпозвонкового диска на уровне L3–L4 и L4–L5, субхондральный склероз, остеофиты. Данные рентгенографии коленных суставов указывают на II стадию ОА по Kellgren–Lawrence.

Этот случай показывает типичные проявления ОА коленных суставов (M17.0 по МКБ-10). В пользу этого диагноза говорят такие критерии, как стойкая боль, крепитация, кратковременная утренняя скованность [12]. Причиной хронической НБС в данном случае может быть ОА фасеточных суставов – на это указывает характерная клиническая картина: боли в спине, усиливающиеся при разгибании и боковом сгибании позвоночника.

Очевидно, что пациентка нуждается в рациональной обезболивающей и противовоспалительной терапии, и регулярное применение НПВП здесь будет совершенно оправданным. Но в данном случае приходится думать, что может потребоваться длительное использование этих препаратов. Поэтому необходимо выбрать лекарство, которое будет удобно и относительно безопасно при пролонгированном применении, особенно в отношении ЖКТ, ведь у пациентки имеется диспепсия и признаки гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

В Клинических рекомендациях «Гонартроз», разработанных Ассоциацией травматологов-ортопедов России (далее – КР 418), рекомендуется назначение НПВП и уточнено, что у пациентов с факторами риска развития побочных эффектов со стороны ЖКТ возможно применение НПВП, селективно ингибирующих ЦОГ-2. При этом отмечено, что эти препараты следует назначать с осторожностью у пациентов с выраженной патологией сердца, сосудов, почек и головного мозга [52].

Одним из наиболее удачных препаратов, который целесообразно использовать для длительного контроля СМБ при ОА, является эторикоксиб. По аналогии со спортивной тер-

минологией это лекарство следует считать «*стайером*» (бегуном на длинные дистанции) анальгетической терапии.

Эторикоксиб обладает почти 100% биодоступностью и высоким быстродействием: время наступления максимальной концентрации достигается уже через 1 ч после перорального приема. Длительное действие препарата обеспечивает устойчивый обезболивающий и противовоспалительный эффект на протяжении суток после однократного приема. Одно из достоинств эторикоксиба – линейная фармакодинамика (чем больше дозировка, тем выше терапевтическое действие). Эторикоксиб является наиболее селективным НПВП в отношении ЦОГ-2: отношение ингибирующих концентраций ЦОГ-1/ЦОГ-2 достигает 106 [36, 37]. Важной особенностью эторикоксиба является сохранение достаточно высокой не связанной с альбумином (свободной) фракции – около 8%, что обеспечивает его проникновение через гематоэнцефалический барьер и возможность воздействия на центральные механизмы ноцицепции [38].

Эторикоксиб показал себя как весьма эффективный обезболивающий и противовоспалительный препарат [39]. Терапевтический потенциал эторикоксиба доказан в многочисленных РКИ – в частности, при купировании острого подагрического артрита он не уступает индометацину в дозе 150 мг/сут [40].

Однако наиболее ценной областью применения эторикоксиба, учитывая его удачные фармакологические свойства и хорошую переносимость, представляется длительный контроль СМБ при хронических заболеваниях суставов и позвоночника.

В частности, имеется серьезная доказательная база эффективности эторикоксиба при ОА. В 2016 г. в журнале «Lancet» опубликована масштабная работа В. da Costa и соавт. [41], представляющая метаанализ 74 РКИ (n=58 556), в которых изучалась эффективность различных НПВП при ОА. Проранжировано, что среди всех представителей данного класса препаратов 2 были наиболее действенными – диклофенак в дозе 150 мг/сут и эторикоксиб 60 мг/сут. В частности, применение этих препаратов обеспечивало минимально значимый ответ у всех больных ОА, которые их получали.

Недавно опубликован сетевой метаанализ 44 РКИ (n=19 045), выполненный S. Jung и соавт. [42]. Здесь сравнивалась эффективность ряда наиболее популярных НПВП при ОА с использованием стандартных индексов, таких как WOMAC. Показано, что эторикоксиб 60 мг/сут обеспечивал наилучший результат лечения: динамика индекса WOMAC «боль» составила 2,3 пункта (для напроксена – 1,73, целекоксиба – 1,48, диклофенака – 0,97, ацеклофенака – 0,96, мелоксикама – 0,81).

В качестве примера успешного применения эторикоксиба при ОА можно привести исследование J. Zacher и соавт. [43], которые сравнили действие этого препарата в дозе 60 мг/сут и диклофенака 150 мг/сут у 516 больных ОА. Через 6 нед лечения динамика WOMAC «боль» составила 31,2 и 30,9 пункта соответственно.

Большой интерес представляет работа J. Reginster и соавт. [44], которые исследовали действие эторикоксиба 60 мг и напроксена 1000 мг/сут у 997 больных ОА. Длительность исследования составила 138 мес, причем в течение всего этого периода эторикоксиб демонстрировал успешный контроль СМБ. Если исходно ее уровень составлял в среднем 67 мм, то в конце периода наблюдения – 34 мм. При этом он не уступал напроксену 1000 мг/сут, но вызывал достоверно меньше осложнений со стороны ЖКТ.

В 2 недавно выполненных РКИ, в которых эторикоксиб применялся для лечения ОА, показано его благоприятное влияние на элементы центральной сенситизации, играющие принципиальную роль в развитии хронической СМБ. Так, этот препарат достоверно снижал индекс гипералгезии, выраженность центральной сенситизации и значение

невропатической составляющей боли по опроснику painDETECT [45, 46].

Принципиальным преимуществом эторикоксиба как селективного ЦОГ-2-ингибитора является низкий риск ЖКТ-осложнений. По результатам метаанализа 10 РКИ ($n=5441$), частота ЖКТ-кровотечений при 3-месячном использовании эторикоксиба была в 2 раза меньше, чем на фоне приема «традиционных» НПВП: 1,24 и 2,48 эпизода на 100 пациенто-лет [47]. Эторикоксиб существенно реже вызывает диспепсию, чем неселективные НПВП: по данным метаанализа 9 РКИ, частота отмен лечения из-за этого осложнения составила 1,5 и 2,7 на 100 пациенто-лет [48].

Недавно опубликован метаанализ 9 РКИ, в которых сравнивалась частота ЖКТ-осложнений при использовании эторикоксиба, диклофенака и напроксена. Показано, что вероятность развития данных осложнений при использовании эторикоксиба была значительно меньше: ОШ 0,67 (95% ДИ 0,59–0,76; $p<0,00001$) и ОШ 0,59 (95% ДИ 0,48–0,72; $p<0,00001$) соответственно [49].

Высокая селективность эторикоксиба в отношении ЦОГ-2 не сопровождается повышением риска сердечно-сосудистых осложнений в сравнении с неселективными НПВП. Подтверждением этого факта стало масштабное исследование MEDAL, в ходе которого оценивалась частота различных НР при использовании эторикоксиба 60 и 90 мг/сут или диклофенака 150 мг/сут в течение 1,5 года. Согласно полученным результатам частота ИМ, ишемического инсульта и эпизодов гибели из-за сердечно-сосудистых осложнений была практически одинакова. В частности, суммарная частота фатального ИМ, ишемического инсульта и внезапной коронарной смерти составила в исследуемых группах по 43 эпизода [50].

Разумеется, при длительном использовании эторикоксиба, как и любого другого селективного и неселективного НПВП, следует учитывать наличие сердечно-сосудистых факторов риска. Нужно помнить, что все НПВП способны вызывать дестабилизацию артериальной гипертензии, поэтому их применение возможно лишь на фоне эффективного медикаментозного контроля АД [12, 51]. Принципиально важно, что в соответствии с последними национальными рекомендациями по использованию НПВП при наличии очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений, следует избегать назначения любых препаратов этой группы [12].

В настоящее время в нашей стране начал активно использоваться новый генерик эторикоксиба – Костарокс®, который по своим фармакологическим параметрам эквивалентен оригинальному препарату. Костарокс® более доступен в финансовом плане, чем оригинальный эторикоксиб, что немаловажно при его длительном использовании в реальной клинической практике.

Следует отметить, что Костарокс® считается взаимозаменяемым препаратом по отношению к оригинальному эторикоксибу. Согласно части 12.3 статьи 4 Федерального закона от 12.04.10 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», взаимозаменяемым называется лекарственный препарат с доказанной терапевтической эквивалентностью или биоэквивалентностью в отношении референтного лекарственного препарата, имеющий эквивалентные ему качественный и количественный состав действующих веществ, состав вспомогательных веществ, лекарственную форму и способ введения [53].

Разумеется, применение НПВП – лишь один из компонентов лечения ОА. Согласно российским и зарубежным рекомендациям терапия этого заболевания должна быть комплексной и включать как медикаментозные, так и немедикаментозные методы. Так, в представленном нами случае пациентке Б. обязательно следует назначить один из медленно действующих симптоматических препаратов – глюкозамин, хондроитин, диацереин или препарат неомыляемых соединений авокадо и сои.

Кроме этого, пациентке следует рекомендовать диету и комплекс упражнений, направленных на снижение массы тела и укрепление мышц нижних конечностей. При сохранении синовита правого коленного сустава следует рассмотреть возможность внутрисуставного введения глюкокортикоида, а в дальнейшем, при неэффективности других средств, – препаратов гиалуроновой кислоты. Так, в КР 418 отмечается положительный клинический эффект внутрисуставного применения производных гиалуроновой кислоты, а внутрисуставное введение глюкокортикоидов рекомендуется лишь в ситуациях, когда не удается купировать синовит адекватными дозами НПВП, но не чаще 1 раза в 3 мес [52].

Необходимо рекомендовать использование наколенников для снижения механической нагрузки на коленные суставы.

Следует отметить, что НПВП и медленно действующие симптоматические препараты окажут благоприятное действие на боль в спине, одной из частых причин которых, как отмечено выше, является ОА фасеточных суставов. Очевидно, большое значение здесь будет иметь применение методик немедикаментозной терапии (лечебная физкультура, магнитотерапия, лазеротерапия и др.), а также медицинской реабилитации. Целесообразность применения немедикаментозных методов терапии отмечена и в КР 418. К ним отнесены лечебная физкультура, снижение избыточной массы тела, применение ортезов, массаж, гидромассаж, а также разнообразная физиотерапия [52].

Важно отметить, что посещение процедур и их результаты (в частности, снижение массы тела и повышение мышечной силы) необходимо тщательно документировать не только в медицинских целях, но и для правовой защиты медицинской организации. Это касается случаев претензий со стороны пациентов в отношении отсутствия эффекта от назначенного лечения. Так, согласно части 5 статьи 14 Закона РФ от 07.02.1992 № 2300-1 «О защите прав потребителей» исполнитель услуг освобождается от ответственности, если докажет, что предполагаемый вред здоровью причинен вследствие обстоятельств непреодолимой силы или нарушения потребителем установленных правил использования услуги [54]. В медицине под этим понимается соблюдение пациентом режима лечения, назначенного врачом. Если доказать нарушение больным схемы приема лекарственных препаратов практически невозможно, то игнорирование немедикаментозных методов лечения можно подтвердить как неявляющийся на процедуры, так и их следствие: сохранившийся избыток массы тела и отсутствие увеличения силы мышцы бедра – вполне объективные факты. Такие доказательства вполне могут убедить судебно-медицинских экспертов в том, что отсутствие эффекта от лечения связано не с дефектами медицинской помощи, а с некорректным поведением пациента.

Таким образом, условно все НПВП можно разделить на две большие группы в соответствии со «сценариями» их клинического использования. К первым можно отнести препараты, использование которых наиболее целесообразно для кратковременного лечения интенсивной боли. Типичным представителем этой группы («спринтеры») следует считать кетопрофен. Разумеется, этот препарат с успехом может быть использован и для длительного лечения СМБ, но на «короткой дистанции» его достоинства раскрываются лучше. Вторая группа НПВП в большей степени показана для длительной терапии боли («стайеры»). К ним следует отнести эторикоксиб, обладающий высоким анальгетическим и противовоспалительным потенциалом, удобной схемой применения и хорошей переносимостью со стороны ЖКТ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Боль. Практическое руководство для врачей. Под ред. Н.Н.Яхно, М.Л.Кукушкина. М.: Изд-во РАМН, 2012.
[Pain. Practical Guide for Doctors. Pod red. N.N.Iakhno, M.L.Kukushkina. Moscow: Izd-vo RAMN, 2012 (in Russian).]
2. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018;392 (10159): 1789–858. DOI: 10.1016/S0140-6736 (18)32279-7. Epub 2018 Nov 8.
3. Allegri M, Montella S, Salici F et al. Mechanisms of low back pain: a guide for diagnosis and therapy. Version 2. F1000Res. 2016 Jun 28 [revised 2016 Oct 11]; 5; pii: F1000 Faculty Rev-1530. eCollection 2016.
4. Shmagel A, Foley R, Ibrahim H. Epidemiology of Chronic Low Back Pain in US Adults: Data From the 2009–2010 National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016; 68 (11): 1688–94. DOI: 10.1002/acr.22890
5. O'Neill TW, McCabe PS, McBeth J. Update on the epidemiology, risk factors and disease outcomes of osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2018; 32 (2): 312–26. DOI: 10.1016/j.berh.2018.10.007. Epub 2018 Nov 22.
6. Vos T, Flaxman AD, 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 (9859): 2163e96.
7. Cisternas MG, Murphy L, Sacks JJ et al. Alternative methods for defining osteoarthritis and the impact on estimating prevalence in a US population-based survey. *Arthritis Care Res* 2016; 68 (5): 574e80.
8. http://www.gks.ru/free_doc/doc_2017/zdrav17.pdf
9. Верткин А.Л., Каратеев А.Е., Кукушкин М.Л. и др. Ведение пациентов с болью в спине для терапевтов и врачей общей практики (клинические рекомендации). *Терапия*. 2018; 2 (20): 8–18.
[Vertkin A.L., Karateev A.E., Kukushkin M.L. et al. Vedenie patsientov s boliu v spine dlia terapevtov i vrachei obshchei praktiki (klinicheskie rekomendatsii). *Terapiia*. 2018; 2 (20): 8–18 (in Russian).]
10. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM et al. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2017. DOI: 10.7326/M16-2367
11. Bernstein IA, Malik Q, Carville S, Ward S. Low back pain and sciatica: summary of NICE guidance. *BMJ* 2017; 356: i6748. DOI: 10.1136/bmj.i6748
12. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.Л.Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.
[Russian clinical recommendations. Rheumatology. Pod red. E.L.Nasonova. Moscow: GEOTAR-Media, 2017 (in Russian).]
13. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2019; pii: S1063-4584 (19)31116-1. DOI: 10.1016/j.joca.2019.06.011
14. Bruyère O, Honvo G, Veronese N et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum* 2019; pii: S0049-0172 (19)30043-5. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008
15. <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=EXP&n=414750#06438418585438186>
16. Chou R, Fu R, Carrino JA, Deyo RA. Imaging strategies for low-back pain: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009; 373 (9662): 463–72. DOI: 10.1016/S0140-6736 (09)60172-0
17. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Lanata L et al. Pain and ketoprofen: what is its role in clinical practice? *Rheumatology* 2010; 62 (3): 172–88.
18. Kokki H. Ketoprofen pharmacokinetics, efficacy, and tolerability in pediatric patients. *Paediatr Drugs* 2010; 12 (5): 313–29.
19. Diaz-Reval M, Ventura-Martinez R, Déciga-Campos M et al. Evidence for a central mechanism of action of S-(+)-ketoprofen. *Eur J Pharmacol* 2004; 483 (2–3): 241–8.
20. Gaskell H, Derry S, Wiffen PJ, Moore RA. Single dose oral ketoprofen or dextketoprofen for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 5: CD007355. DOI: 10.1002/14651858.CD007355.pub3
21. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Lanata L, Bagnasco M. Efficacy of ketoprofen vs. ibuprofen and diclofenac: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31 (5): 731–8. Epub 2013 May 17.
22. Le Loet X. Safety of ketoprofen in the elderly: a prospective study on 20,000 patients. *Scand J Rheumatol (Suppl.)* 1989; 83: 21–7.
23. Helin-Salmivaara A, Saarelainen S, Gronroos J et al. Risk of upper gastrointestinal events with the use of various NSAIDs: A case-control study in a general population. *Scan J Gastroenterol* 2007; 42: 923–32.
24. Чичасова Н.В., Иммамединова Г.Р., Каратеев А.Е. и др. Эффективность и безопасность кетопрофена (кетонал) при ревматоидном артрите (клинико-эндоскопическое исследование). *Научно-практическая ревматология*. 2001; 1: 47–52.
25. Осипова Н.А., Петрова В.В., Ермолаев П.М., Береснев В.А. Нестероидные противовоспалительные препараты в лечении послеоперационной боли у онкологических больных. *Фарматека*, 2006; 6 (121).
[Osipova N.A., Petrova V.V., Ermolaev P.M., Beresnev V.A. Nesteroidnye protivovospalitel'nye preparaty v lechenii posleoperatsionnoi boli u onkologicheskikh bol'nykh. *Farmateka*, 2006; 6 (121) (in Russian).]
26. Шмидт Е.И., Коган К.М., Белозерова И.В. Оценка эффективности кетонала ретард у больных остеоартрозом. *Научно-практическая ревматология*. 2000; 2: 77–9.
[Shmidt E.I., Kogan K.M., Belozerovala I.V. Otsenka effektivnosti ketonala retard u bol'nykh osteoartrozom. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2000; 2: 77–9 (in Russian).]
27. Новиков Г.А., Вайсман М.А., Прохоров Б.М. и др. Кетонал в лечении болевого синдрома у пациентов с распространенными формами злокачественных новообразований. *Паллиативная медицина и реабилитация*. 2002; 3: 48–51.
[Novikov G.A., Vaisman M.A., Prokhorov B.M. et al. Ketonal v lechenii boleвого sindroma u patsientov s rasprostranennymi formami zlokachestvennykh novooobrazovaniy. *Palliativnaia meditsina i reabilitatsiya*. 2002; 3: 48–51 (in Russian).]
28. Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н., Коломиец Е.В. Сравнительная эффективность и безопасность применения кетопрофена, лорноксикама, нимесулида и целекоксиба у больных остеоартрозом. *РМЖ*. 2004; 12 (14): 844–7.
[Lazebnik L.B., Drozdov V.N., Kolomiets E.V. Sravnitel'naya effektivnost' i bezopasnost' primeneniya ketoprofena, lornoksikama, nimesulida i tselekoksiba u bol'nykh osteoartrozom. *RMZh*. 2004; 12 (14): 844–7 (in Russian).]
29. Singh G, Mithal A., Triadafilopoulos G. Both selective COX-2 inhibitors and non-selective NSAIDs increase the risk of acute myocardial infarction in patients with arthritis; selectivity is with patients, not the drug. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 (Suppl. 3): 85.
30. Solomon D, Glynn R, Levin R, Avorn J. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use and Acute Myocardial Infarction. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1099–104.
31. Helin-Salmivaara A, Virtanen A, Vesalainen R et al. NSAID use and the risk of hospitalisation for first myocardial infarction in the general population: a national case-control study from Finland. *Eur Heart J* 2006; 27: 1657–63.
32. Данилов А.Б. Кетонал ДУО в лечении болевого синдрома. Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. 2013; 1: 8–10.
[Danilov A.B. Ketonal DUO v lechenii boleвого sindroma. *Effektivnaia farmakoterapiia. Nevrologiya i psikiatriia*. 2013; 1: 8–10 (in Russian).]
33. Филатова Е.Г. Кетонал: возможности ступенчатой терапии острой боли. *Лечение заболеваний нервной системы*. 2015; 2.
[Filatova E.G. Ketonal: vozmozhnosti stupenchatoi terapii ostroi boli. *Lechenie zabolevaniy nervnoi sistemy*. 2015; 2 (in Russian).]
34. Чичасова Н.В., Камалова Р.Г., Плаксина Т.В., Попов А.А. Новые аспекты лечения хронической боли: многоцентровое открытое клиническое испытание препарата Кетонал Дуо у больных с дегенеративными заболеваниями суставов. *НПР*. 2014; 52 (2): 195–201.
[Chichasova N.V., Kamalova R.G., Plaksina T.V., Popov A.A. Novye aspekty lecheniya khronicheskoy boli: mnogotsentrovoye otkrytoe klinicheskoye ispytaniye preparata Ketonal Duo u bol'nykh s degenerativnymi zabolevaniyami sustavov. *NPR*. 2014; 52 (2): 195–201 (in Russian).]
35. https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_41660.htm
36. Matsumoto A, Cavanaugh P. Etoricoxib. *Drugs Today (Barc)* 2004; 40 (5): 395–414.
37. Martina S, Vesta K, Ripley T. Etoricoxib: a highly selective COX-2 inhibitor. *Ann Pharmacother* 2005; 39 (5): 654–62.
38. Давыдов О.С. 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 O.S. Perifericheskie i tsentral'nye mekhanizmy perekhoda ostroi boli v khronicheskuyu i vozmozhnaya rol' ingibirovaniya tsiklooksigenazy 2 v predotvrashchenii khronizatsii boleвого sindroma. *Nevrologiya, neiropsikiatriia, psikhosomatika*. 2016; 8 (2): 10–6 (in Russian).]
39. Clarke R, Derry S, Moore R. Single dose oral etoricoxib for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 4: CD004309.
40. Schumacher H, Boice J, Dahikh D et al. Randomised double blind trial of etoricoxib and indometacin in treatment of acute gouty arthritis. *BMJ* 2002; 324: 1488–92.
41. Da Costa BR, Reichenbach S, Keller N et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet* 2016; 387 (10033): 2093–105.
42. Jung SY, Jang EJ, Nam SW et al. Comparative effectiveness of oral pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: A network meta-analysis. *Mod Rheumatol* 2018; 28 (6): 1021–8. DOI: 10.1080/14397595.2018.1439694. Epub 2018 Mar 1.
43. Zacher J, Feldman D, Gerli R et al. A comparison of the therapeutic efficacy and tolerability of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis. *Curr Med Res Opin* 2003; 19 (8): 725–36.

44. Reginster J, Malmstrom K, Mehta A et al. Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib compared with naproxen in two, 138-week randomised studies of patients with osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66 (7): 945–51.
45. Arendt-Nielsen L, Egsgaard LL, Petersen KK. Evidence for a central mode of action for etoricoxib (COX-2 inhibitor) in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain* 2016; 157 (8): 1634–44.
46. Moss P, Benson HAE, Will R, Wright A. Fourteen days of etoricoxib 60 mg improves pain, hyperalgesia and physical function in individuals with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage* 2017; pii: S1063-4584 (17)31091-9.
47. Ramey D, Watson D, Yu C et al. The incidence of upper gastrointestinal adverse events in clinical trials of etoricoxib vs. non-selective NSAIDs: an updated combined analysis. *Curr Med Res Opin* 2005; 21 (5): 715–22.
48. Watson D, Bolognese J, Yu C et al. Use of gastroprotective agents and discontinuations due to dyspepsia with the selective cyclooxygenase-2 inhibitor etoricoxib compared with non-selective NSAIDs. *Curr Med Res Opin* 2004; 20 (12): 1899–908.
49. Feng X, Tian M, Zhang W, Mei H. Gastrointestinal safety of etoricoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *PLoS One* 2018; 13 (1): e0190798. DOI: 10.1371/journal.pone.0190798. eCollection 2018.
50. Cannon C, Curtis S, Fitzgerald G et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* 2006; 368: 1771–81.
51. Каратеев А.Е. Дестабилизация артериальной гипертензии как осложнение терапии нестероидными противовоспалительными препаратами: значение проблемы. *Современная ревматология*. 2018; 12 (2): 64–72. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2018-2-64-72> [Karateev A.E. Destabilizatsiia arterial'noi gipertenzii kak oslozhenie terapii nesteroidnymi protivovospalitel'nymi preparatami: znachenie problemy. *Sovremennaya revmatologiya*. 2018; 12 (2): 64–72. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2018-2-64-72> (in Russian).]
52. Клинические рекомендации Общероссийской общественной организации Ассоциация травматологов-ортопедов России «Гонартроз» КР 418, зарегистрированы 2016 г. https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/gonoartroz_13985/ [Klinicheskie rekomendatsii Obshcherossiiskoi obshchestvennoi organizatsii Assotsiatsiia travmatologov-ortopedov Rossii "Gonartroz" KR 418, zaregistrirovany 2016 g. https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/gonoartroz_13985/ (in Russian).]
53. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/ [Federal'nyi zakon ot 12.04.2010 № 61-FZ "Ob obrashchenii lekarstvennykh sredstv". http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/ (in Russian).]
54. Закон РФ от 07.02.1992 № 2300-1 «О защите прав потребителей». http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_305/ [Zakon RF ot 07.02.1992 № 2300-1 "O zashchite prav potrebitel'ei". http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_305/ (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Каратеев Андрей Евгеньевич – д-р мед. наук, зав. лаб. патофизиологии боли и полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». E-mail: aekarat@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>

Зубков Дмитрий Сергеевич – канд. мед. наук, вед. юрист ООО «Ассоциация травматологов-ортопедов Москвы»

Andrei E. Karateev – D. Sci. (Med.), Nasonova Research Institute of Rheumatology. E-mail: aekarat@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>

Dmitrii S. Zubkov – Leading Lawyer, Association of Orthopedic Traumatologists of Moscow

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.10.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 31.10.2019

