

CONSILIUM MEDICUM

Том 22, №2, 2020

VOL. 22, No. 2, 2020

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



НЕВРОЛОГИЯ РЕВМАТОЛОГИЯ NEUROLOGY RHEUMATOLOGY

Ишемический инсульт:

- носительства сочетаний генотипов *CYP2C9* и *VKORC1*
- влияние вегетативной регуляции на реабилитационный потенциал
- стрессовая гипергликемия

■ Программы нейрореабилитации

■ Коррекция когнитивных нарушений пациентов с сахарным диабетом

■ Случай семейной транстретиновой амилоидной полинейропатии

■ Особенности диабетической полинейропатии у больных сахарным диабетом

■ Туннельные невропатии

■ Острая головная боль

■ Инсомния (бессонница): причины и методы лечения

■

CONSILIUM
MEDICUM

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.

Журнал включен в перечень журналов ВАК, базу данных ВИНТИ, международную справочную систему «Ulrich's International Periodicals Directory», Научную электронную библиотеку (elibrary.ru), портал EBSCO, электронную библиотеку «CyberLeninka», платформу «Directory of Open Access Journals» (DOAJ). Журнал индексируется в следующих базах данных: Российский индекс научного цитирования Science Index, Directory of Open Access Journals (DOAJ), Dimensions.

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 2020, ТОМ 22, №2

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.

Периодичность: 12 раз в год.

УЧРЕДИТЕЛЬ: ЗАО «МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ»

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Общий тираж: 55 тыс. экз.

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. 2020 г.

ИЗДАТЕЛЬ: ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»

Адрес: 127055, Москва, а/я 106

Коммерческий директор:

Наталья Ливенская
n.livenskaya@conmed.ru

Отдел рекламы и маркетинга:

Юлия Жолудева
u.zholudeva@conmed.ru
+7 (495) 098-03-59 (доб. 317)

Наталья Тимакова

n.timakova@conmed.ru
+7 (495) 098-03-59 (доб. 328)

Наталья Семёнова

n.semenova@conmed.ru
+7 (495) 098-03-59 (доб. 329)

Работа с подписчиками:

podpiska@conmed.ru

ОБЪЕДИНЁННАЯ РЕДАКЦИЯ

Адрес: 127055,

Россия, Москва,
ул. Новослободская, 31к4

Телефон: +7 (495) 098-03-59

Сайт: orscience.ru

E-mail: or@hmp.ru

Медицинский директор:

Борис Филимонов

Исполнительный директор:

Эвелина Батова

Научный редактор:

Елена Наумова

Литературные редакторы-корректоры:

Марина Витвицкая, Ольга Мелентьева

Дизайн и верстка: Сергей Сиротин

Типография: ООО «Тверской Печатный Двор»

170100, Тверь, ул. Московская, 82/13а, к. 14

CONSILIUM MEDICUM

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

Vol. 22, No. 2, 2020

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.

The Journal has been included in the list of Russian Peer-Reviewed Scientific Journals, which publish major scientific results of dissertations for PhD degree. The Journal has been included in the Abstract Journal and VINITI databases, Ulrich's International Periodicals Directory, Scientific Electronic Library (elibrary.ru), EBSCO, CyberLeninka Electronic Library, and Directory of Open Access Journals (DOAJ). The Journal is indexed in Russian Science Citation Index (RSCI), Directory of Open Access Journals (DOAJ), Dimensions.

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 2020, VOLUME 22, No. 2

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 №ФЦ77-63969.

Publication frequency: 12 times per year.

FOUNDER: MEDITSINSKIE IZDANIYA

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

Circulation: 55 000 copies.

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. 2020.

PUBLISHER: CONSILIUM MEDICUM

Address: P.O. box 106,
Moscow, Russia

Commercial Director:

Natalia Livenskaya
n.livenskaya@conmed.ru

Department of Advertising and Marketing:

Yuliya Zholudeva
u.zholudeva@conmed.ru
+7 (495) 098-03-59 (ext. 317)

Natalia Timakova
n.timakova@conmed.ru
+7 (495) 098-03-59 (ext. 328)

Natalia Semenova
n.semenova@conmed.ru
+7 (495) 098-03-59 (ext. 329)

Subscription:

podpiska@conmed.ru

OB'YEDINENNAYA REDAKTSIYA

Address:

31c4 Novoslobodskaya st., Moscow, Russia

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

Website: orscience.ru

E-mail: or@hmp.ru

Medical Director:

Boris Filimonov

Chief Executive:

Evelina Batova

Science editor:

Elena Naumova

Literary editor-proofreaders:

Marina Vitvitskaya, Olga Melenteva

Design and layout:

Sergey Sirotin

Printing House: Tverskoi Pechatnyi Dvor

82/13a-c14 Moskovskaya st., Tver, Russia

CONSILIUM
MEDICUM

 объединённая
редакция

АКУШЕРСТВО и ГИНЕКОЛОГИЯ

Аполихина И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Кузнецова И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Макацария А.Д., академик 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)
 Хаитов 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)
 Сычѳв 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., академик 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., чл.-кор. РАН, 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)
 Свистушкин 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., академик 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)
 Кириченко 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., чл.-кор. РАН, 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, prof., 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. Tsypin, 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. Vorobeve, 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. Likhтерman, 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. Vizel, 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. Zabirov, 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. Dibirov, 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

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Этнические особенности носительства сочетаний генотипов *CYP2C9* и *VKORC1* среди пациентов с кардиоэмболическим ишемическим инсультом

Т.Я. Николаева, Т.Е. Эверстова, С.А. Чугунова, Я.В. Чертовских, Н.В. Попова

9

ОБЗОР

Система вегетативной регуляции в остром периоде ишемического инсульта и ее влияние на реабилитационный потенциал

Д.Р. Хасанова, Р.Л. Магсумова, Т.В. Данилова

13

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Стрессовая гипергликемия и течение инсульта

М.Ю. Максимова, О.А. Степанченко

19

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Перспективы применения медикаментозной терапии в нейрореабилитации

В.А. Шишкова, А.Ю. Ременник, Е.И. Керимова, Л.И. Зотова, Н.Г. Малюкова

24

ПРАКТИЧЕСКИЙ ОПЫТ

Патогенез сосудистых когнитивных нарушений. Программа нейрореабилитации

М.М. Щербакова

29

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Применение нейротрофической терапии для коррекции когнитивных нарушений пациентов с сахарным диабетом

И.Е. Гордеева, Х.Ш. Ансаров, В.Ю. Соколова

35

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Случай семейной транстиретиновой амилоидной полинейропатии с поздним дебютом

Е.А. Ковражкина, А.П. Смирнов, А.В. Сердюк, В.Г. Лелюк, Н.А. Шамалов

41

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Особенности диабетической полинейропатии у больных сахарным диабетом по результатам электронейромиографии

Г.А. Батрак, Н.Ф. Метелкина, А.Н. Бродовская, Е.А. Андрианова

45

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Баланс туловища у пациентов с посттравматической цервикальной миелопатией

Ф.А. Бушков, Е.В. Романовская, Е.В. Усанова, Л.Е. Федоткина

50

ОБЗОР

Туннельные невропатии: акцент на синдром кубитального канала

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

54

ПРАКТИЧЕСКИЙ ОПЫТ

Коррекция генерализованной миофиксации при вертеброгенных дорсопатиях методами лечебной гимнастики

К.Б. Петров, Н.А. Ивонина, Т.В. Митичкина

58

ОБЗОР

На приеме пациент с острой головной болью: тактика врача

А.Р. Артеменко, В.В. Осипова, А.Б. Данилов

65

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Инсомния (бессонница): причины, методы лечения и клинические ситуации

Д.И. Бурчаков, М.В. Тардов

75

Contents

ORIGINAL ARTICLE

Ethnic features of carrier of combinations of *CYP2C9* and *VKORC1* genotypes among patients with a cardioembolic ischemic stroke

Tatiana Ia. Nikolaeva, Tatiana E. Everstova, Sargylana A. Chugunova, Iana V. Chertovskikh, Niurguiana V. Popova 9

REVIEW

System of autonomic balance in ischemic stroke acute period and its influence on rehabilitation potential

Dina R. Khasanova, Regina L. Magsumova, Tatiana V. Danilova 13

ORIGINAL ARTICLE

Stress-induced hyperglycemia and clinical severity of stroke

Marina Yu. Maksimova, Olga A. Stepanchenko 19

ORIGINAL ARTICLE

Perspectives of pharmacological therapy use in neurorehabilitation

Veronika N. Shishkova, Alla Iu. Remennik, Elena I. Kerimova, Lubov I. Zotova, Natalia G. Maliukova 24

BEST PRACTICE

Pathogenesis of vascular cognitive impairment. Neurorehabilitation program

Maria M. Scherbakova 29

ORIGINAL ARTICLE

The role of neurotrophic therapy in the treatment of cognitive disorders caused by diabetes mellitus

Irina E. Gordeeva, Khamzat Sh. Ansarov, Viktoriia Iu. Sokolova 35

CLINICAL CASE

The case of transthyretin familial amyloid polyneuropathy with late debut

Elena A. Kovrazhkina, Andrei P. Smirnov, Anna V. Serdiuk, Vladimir G. Leliuk, Nikolai A. Shamalov 41

ORIGINAL ARTICLE

Features of diabetic polyneuropathy in patients with diabetes mellitus according to the results of electroneuromyography

Galina A. Batrac, Natalia F. Metelkina, Anna N. Brodovskaya, Ekaterina A. Andrianova 45

ORIGINAL ARTICLE

Trunk balance in patients with cervical spinal cord injury

Fedor A. Bushkov, Elena V. Romanovskaya, Elena V. Usanova, Liia A. Fedotkina 50

REVIEW

Tunnel neuropathies: focus on cubital tunnel syndrome

Elena S. Akarachkova, Olga V. Kotova, Anton A. Beliaev 54

BEST PRACTICE

Correction of generalized myofixation in vertebral dorsopathies by the methods of therapeutic gymnastics

Konstantin B. Petrov, Natalya A. Ivonina, Tatiana V. Mitichkina 58

REVIEW

A patient with an acute headache at a doctor's appointment: doctor's tactics

Ada R. Artemenko, Vera V. Osipova, Aleksei B. Danilov 65

CLINICAL CASE

Insomnia: origins, treatment and clinical vignettes

Denis I. Burchakov, Michail V. Tardov 75

Этнические особенности носительства сочетаний генотипов *CYP2C9* и *VKORC1* среди пациентов с кардиоэмболическим ишемическим инсультом

Т.Я. Николаева^{✉1}, Т.Е. Эверстова¹, С.А. Чугунова¹, Я.В. Чертовских², Н.В. Попова²

¹ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск, Россия;

²ГБУ РС (Я) «Республиканская клиническая больница №3», Якутск, Россия

[✉]tyanic@mail.ru

Аннотация

Цель. Изучить этнические особенности носительства сочетаний генотипов генов *CYP2C9* и *VKORC1* среди пациентов с кардиоэмболическим ишемическим инсультом.

Материалы и методы. Исследованы пациенты с ишемическим инсультом кардиоэмболического типа в острой стадии на фоне фибрилляции предсердий и/или протезированных клапанов сердца, принадлежащие к азиатской (1-я группа) или европеоидной расе (2-я группа). Идентификация носительства полиморфизмов *CYP2C9**1 (дикий тип) *CYP2C9**2 (rs1799853), *CYP2C9**3 (rs1057910) гена *CYP2C9* и вариантов полиморфизма G3673A (rs9923321) гена *VKORC1* проведена с использованием метода полимеразной цепной реакции.

Результаты. Среди пациентов азиатской расы в 86,9% случаев установлено носительство сочетаний генотипов *CYP2C9* и *VKORC1*, ассоциированных с замедленным метаболизмом, или с повышенной чувствительностью к варфарину. В группе пациентов европеоидной расы доля носителей генотипов *CYP2C9* и *VKORC1* была значимо меньше и составила 55% ($p=0,0001$).

Заключение. Полученные результаты подтверждают необходимость применения более низких доз варфарина в группе лиц азиатской расы для профилактики геморрагических осложнений без увеличения риска тромбозов.

Ключевые слова: инсульт, фибрилляция предсердий, генотипирование, антикоагулянты, варфарин.

Для цитирования: Николаева Т.Я., Эверстова Т.Е., Чугунова С.А. и др. Этнические особенности носительства сочетаний генотипов *CYP2C9* и *VKORC1* среди пациентов с кардиоэмболическим ишемическим инсультом. Consilium Medicum. 2020 (22); 2: 9–12. DOI: 10.26442/20751753.2020.2.200033

Original Article

Ethnic features of carrier of combinations of *CYP2C9* and *VKORC1* genotypes among patients with a cardioembolic ischemic stroke

Tatiana Ia. Nikolaeva^{✉1}, Tatiana E. Everstova¹, Sargylana A. Chugunova¹, Iana V. Chertovskikh², Niurguiana V. Popova²

¹Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia;

²Republican Clinical Hospital №3, Yakutsk, Russia

[✉]tyanic@mail.ru

Abstract

Aim. To study the ethnic characteristics of the carriage of combinations of genotypes of the *CYP2C9* and *VKORC1* genes among patients with cardioembolic ischemic stroke.

Materials and methods. We studied patients with ischemic stroke of the cardioembolic type in the acute stage on the background of atrial fibrillation and/or prosthetic heart valves, belonging to the Asian (first group) or Caucasian race (second group). The identification of the carriage of *CYP2C9**1 polymorphisms («wild type») *CYP2C9**2 (rs1799853), *CYP2C9**3 (rs1057910) of the *CYP2C9* gene, and variants of the G3673A (rs9923321) polymorphism of the *VKORC1* gene was carried out using the polymerase chain reaction method.

Results. Among patients of the Asian race, in 86.9% of cases, carriage of combinations of the *CYP2C9* and *VKORC1* genotypes was identified, associated either with a slowed metabolism or with increased sensitivity to warfarin. In the group of patients of the Caucasian race, the proportion of carriers of the *CYP2C9* and *VKORC1* genotypes was significantly less and amounted to 55% ($p=0.0001$).

Conclusion. The results confirm the need for lower doses of warfarin in the group of people of the Asian race to prevent hemorrhagic complications without increasing the risk of thromboembolic events.

Key words: stroke, atrial fibrillation, genotyping, anticoagulants, warfarin.

For citation: Nikolaeva T.Ia., Everstova T.E., Chugunova S.A. et al. Ethnic features of carrier of combinations of *CYP2C9* and *VKORC1* genotypes among patients with a cardioembolic ischemic stroke. Consilium Medicum. 2020 (22); 2: 9–12. DOI: 10.26442/20751753.2020.2.200033

Актуальность

Антикоагулянты непрямого действия применяются для первичной и вторичной профилактики кардиоэмболического инсульта на фоне фибрилляции предсердий (ФП). Лечение варфарином с регулируемой дозой (с уровнем международного нормализованного отношения от 2,0 до 3,0) снижает риск ишемического инсульта (ИИ) [1]. Носительство определенных вариантов генов *CYP2C9* и *VKORC1* влияет на чувствительность к антикоагулянтной терапии. Фармакогенетическое тестирование при терапии варфарином включает определение носительства *CYP2C9**2 (rs1799853) и *CYP2C9**3 (rs1057910) – аллельных вариантов гена *CYP2C9* (кодирует основной фермент биотрансформации варфарина), а также носительства полиморфного маркера G3673A (rs9923321) гена *VKORC1* (кодирует молекулу-мишень для варфарина – субъединицу 1 витамин К-эпоксидредуктазного комплекса) [2]. Распределение генотипов данных генов имеет особенности в зависимости от

этнической принадлежности, что влияет на рекомендуемые дозы в разных популяциях [3].

Цель исследования – изучить этнические особенности носительства сочетаний генотипов генов *CYP2C9* и *VKORC1* среди пациентов с кардиоэмболическим ИИ.

Методы

В исследование включены пациенты, госпитализированные в Региональный сосудистый центр (Якутск) в 2014–2018 гг. Критерии включения: ИИ кардиоэмболического типа в острой стадии на фоне ФП и/или протезированных клапанов сердца (ПКС); принадлежность к азиатской (1-я группа) или европеоидной расе (2-я группа). Диагноз устанавливался на основании данных анамнеза, неврологического осмотра, нейровизуализации, данных лабораторных исследований. Этническая принадлежность устанавливалась на основании самоидентификации пациентов. В 1-й группе были пациенты, принадлежащие коренному этносу азиатской расы (якуты,

Таблица 1. Распределение генотипов и аллелей генов <i>CYP2C9</i> и <i>VKORC1</i> в зависимости от расовой принадлежности					
	Азиатская раса (n=46), абс. (%)	Европеоидная раса (n=40), абс. (%)	p*	ОШ (95% ДИ)**	Общая группа (n=86), абс. (%)
Ген <i>CYP2C9</i>					
<i>Количество аллелей</i>					
<i>CYP2C9</i> *1	83 (90,2)	59 (73,7)	0,005	3,282 (1,312–8,389)	142 (82,6)
<i>CYP2C9</i> *2	4 (4,3)	10 (12,5)	0,090		14 (8,1)
<i>CYP2C9</i> *3	5 (5,4)	11 (13,7)	0,070		16 (9,3)
<i>Аллели (носители)</i>					
<i>CYP2C9</i> *1	46 (100)	39 (97,5)	0,465		85 (98,8)
<i>CYP2C9</i> *2	4 (8,7)	9 (22,5)	0,129		13 (15,1)
<i>CYP2C9</i> *3	5 (10,9)	11 (27,5)	0,057		16 (18,6)
<i>Генотипы (носители)</i>					
<i>CYP2C9</i> *1/*1	37 (80,4)	20 (50)	0,006	4,111 (1,436–12,036)	57 (66,3)
<i>CYP2C9</i> *1/*2	4 (8,7)	8 (20)	0,211		12 (13,9)
<i>CYP2C9</i> *1/*3	5 (10,9)	11 (27,5)	0,057		16 (18,6)
<i>CYP2C9</i> *2/*2	0	1 (2,5)	0,465		1 (1,2)
Ген <i>VKORC1</i>					
<i>Аллели</i>					
G3673A A	78 (84,8)	44 (55)	<0,0001	4,558 (2,102–10,003)	122 (70,9)
G3673A G	14 (15,2)	36 (45)	<0,0001	0,219 (0,100–0,476)	50 (20,1)
<i>Аллели (носители)</i>					
G3673A A	45 (97,8)	38 (95)	0,595		83 (96,5)
G3673A G	11 (12,8)	34 (85)	<0,0001	0,055 (0,016–0,186)	45 (52,3)
<i>Генотипы (носители)</i>					
G3673A AA	35 (76)	6 (15)	<0,0001	18,030 (5,366–64,324)	41 (47,7)
G3673A GA	8 (17,4)	32 (80)	<0,0001	0,053 (0,015–0,175)	40 (46,5)
G3673A GG	3 (6,6)	2 (5)	1,000		5 (5,8)
Здесь и далее в табл. 2: *по двустороннему критерию Фишера; **для значимых различий.					

эвены, эвенки, юкагиры). Во 2-й группе были пациенты, принадлежащие европеоидной расе (русские, украинцы, белорусы, поляки, латыши). У всех пациентов было получено письменное информированное добровольное согласие на проведение молекулярно-генетического исследования.

Идентификация носительства полиморфизмов *CYP2C9**1 («дикий тип»), *CYP2C9**2 (rs1799853), *CYP2C9**3 (rs1057910) гена *CYP2C9* и вариантов полиморфизма G3673A (rs9923321) гена *VKORC1* проведена с использованием метода полимеразной цепной реакции в Центре персонализированной медицины Республиканской клинической больницы №3.

Статистический анализ проводился с использованием программных пакетов Statistica 8. Изучение взаимосвязи между парами качественных характеристик выполнялось с использованием парного анализа таблиц сопряжения. В дополнение к тесту Фишера степень анализируемых ассоциаций оценивали с использованием отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ).

Результаты

В группу исследования включены 86 пациентов, в том числе 48 (55,8%) мужчин, 38 (44,2%) женщин. Средний возраст обследованных составил 68,9±10,8 года. Распределение по расовой принадлежности было следующим: азиатская раса – 46 (53,5%), европеоидная раса – 40 (46,5%) человек. Показаниями для назначения антикоагулянтной терапии были: неклапанная ФП у 75 (87,2%) пациентов, сочетание ФП и ПКС – у 9 (10,5%) пациентов, ПКС – у 2 (2,3%) пациентов.

Данные генотипирования исследуемых генов представлены в табл. 1. У большинства пациентов установлен генотип *CYP2C9**1/*1 (66,3%). Другие генотипы *CYP2C9* встречались реже: *CYP2C9**1/*2 – 13,9%, *CYP2C9**1/*3 –

18,6%, *CYP2C9**2/*2–1,2%. Генотипы *CYP2C9**2/*3, *CYP2C9**3/*3 в обследованной группе не выявлены. Генотипирование полиморфизма G3673A (rs9923321) гена *VKORC1* выявило носительство генотипа GG в 5,8%, GA – 46,5% и генотипа AA – 47,7%.

При анализе частоты аллелей и генотипов исследуемых генов в зависимости от расовой принадлежности установлено, что среди пациентов азиатской расы значимо чаще встречался аллель *CYP2C9**1 в сравнении с европеоидной расой ($p=0,005$; ОШ 3,282; 95% ДИ 1,312–8,389), так же как и число носителей генотипа *CYP2C9**1/*1 ($p=0,006$; ОШ 4,111; 95% ДИ 1,436–12,036). В отношении носительства других аллелей и генотипов значимых различий в частоте между двумя обследуемыми группами не было обнаружено (см. табл. 1).

При генотипировании *VKORC1* были получены следующие значимые различия: частота аллеля А полиморфизма G3673A была выше среди пациентов азиатской расы ($p<0,0001$; ОШ 4,558; 95% ДИ 2,102–10,003), так же как и носительство генотипа AA данного полиморфизма ($p<0,0001$; ОШ 18,030; 95% ДИ 5,366–64,324). Соответственно, частота аллеля G полиморфизма G3673A была ниже в азиатской группе ($p<0,0001$; ОШ 0,219; 95% ДИ 0,100–0,476). Носительство аллеля G и генотипа GA данного полиморфизма было значимо ниже среди пациентов азиатской расы в сравнении с европеоидной расой – $p<0,0001$; ОШ 0,055; 95% ДИ 0,016–0,186 и $p<0,0001$; ОШ 0,053; 95% ДИ 0,015–0,175 соответственно (см. табл. 1).

При сравнительном анализе распространенности сочетаний генотипов *CYP2C9* и *VKORC1* между обследуемыми группами установлено, что частота сочетания генотипов *CYP2C9**1/*1 и G3673A *VKORC1* AA была значимо выше среди азиатской расы, а сочетание *CYP2C9**1/*1 и G3673A

Таблица 2. Распределение сочетаний генотипов *CYP2C9* и *VKORC1* в зависимости от расовой принадлежности

Сочетания генотипов	1-я группа (n=46), абс. (%)	2-я группа (n=40), абс. (%)	<i>p</i> *	ОШ (95% ДИ)**	Всего (n=86), абс. (%)
<i>CYP2C9</i> *1/*1 <i>G3673A VKORC1</i> AA	31 (67,4)	2 (5)	<0,0001	39,267 (7,604–271,904)	33 (38,4)
<i>CYP2C9</i> *1/*1 <i>G3673A VKORC1</i> GA	6 (13)	17 (42,5)	0,003	0,203 (0,061–0,651)	23 (26,7)
<i>CYP2C9</i> *1/*1 <i>G3673A VKORC1</i> GG	0 (0)	1 (2,5)	0,465		1 (1,2)
<i>CYP2C9</i> *1/*2 <i>G3673A VKORC1</i> AA	0 (0)	4 (10)	0,043		4 (4,7)
<i>CYP2C9</i> *1/*2 <i>G3673A VKORC1</i> GA	1 (2,2)	4 (10)	0,179		5 (5,8)
<i>CYP2C9</i> *1/*2 <i>G3673A VKORC1</i> GG	3 (6,5)	1 (2,5)	0,620		4 (4,7)
<i>CYP2C9</i> *1/*3 <i>G3673A VKORC1</i> AA	4 (8,7)	0 (0)	0,120		4 (4,7)
<i>CYP2C9</i> *1/*3 <i>VKORC1</i> <i>G3673A</i> GA	1 (2,2)	11 (27,5)	0,001	0,059 (0,003–0,483)	12 (13,9)
Всего	46	40			86

VKORC1 GA, а также сочетание генотипов *CYP2C9**1/*3 и *VKORC1* *G3673A* GA были значимо выше среди пациентов европеоидной расы (табл. 2).

Среди пациентов азиатской расы число носителей сочетаний генотипов с участием аллелей *CYP2C9**2 и *CYP2C9**3 гена *CYP2C9* и генотипа AA полиморфизма *G1639A* гена *VKORC1* составило 40 случаев (*CYP2C9**1/*1 и генотип AA *VKORC1*, *CYP2C9**1/*2 и GA *VKORC1*, *CYP2C9**1/*2 и GG *VKORC1*, *CYP2C9**1/*3 и AA *VKORC1*, *CYP2C9**1/*3 и GA *VKORC1*). В группе пациентов европеоидной расы число носителей сочетаний *CYP2C9**1/*1 и AA *VKORC1*, *CYP2C9**1/*2 и AA *VKORC1*, *CYP2C9**1/*2 и GA *VKORC1*, *CYP2C9**1/*2 и GG *VKORC1*, *CYP2C9**1/*3 и AA *VKORC1* составило 22 случая (см. табл. 2). Таким образом, среди пациентов азиатской расы в 86,9% случаев установлено носительство сочетаний генотипов *CYP2C9* и *VKORC1*, ассоциированных или с замедленным метаболизмом, или с повышенной чувствительностью к варфарину, в то время как среди пациентов европеоидной расы доля носителей данных сочетаний генотипов была значимо меньше и составила 55% ($p=0,0001$; ОШ 5,455; 95% ДИ 1,705–18,195).

Обсуждение

Проведено исследование распределения носительства сочетаний генотипов *CYP2C9* и *VKORC1* в группе пациентов с ИИ кардиоэмболического типа азиатской и европеоидной расы.

Носительство «медленных» аллельных вариантов *CYP2C9**2 и *CYP2C9**3 приводит к снижению скорости биотрансформации лекарственных средств, метаболизирующихся данным изоферментом, и к повышению их концентрации в крови [4]. Прием варфарина на фоне носительства аллельных вариантов *CYP2C9**2 и *CYP2C9**3 ассоциирован с повышенным риском кровотечений и чрезмерной гипокоагуляции [5].

Большинство пациентов обследованной группы (66,3%) являлись носителями генотипа *CYP2C9**1/*1 (так называемого «дикого типа»). Аллель *CYP2C9**1 является наиболее распространенным среди всех этнических групп во всем мире.

По результатам нашего исследования аллель *CYP2C9**1 значимо чаще встречался среди азиатской расы в сравнении с европеоидной (90,2% против 73,7%; $p=0,005$; ОШ 3,282; 95% ДИ 1,312–8,389). Кроме того, частота носительства генотипа *CYP2C9**1/*1 была значимо выше среди азиатской группы ($p=0,006$; ОШ 4,111; 95% ДИ 1,436–12,036). Это соответствует данным многих исследований, согласно которым распространенность данной аллели наиболее высокая в азиатских популяциях, например, на Тайване – 97% [6], в Сингапуре – 98% [7], в Малайзии – 93,5% [8]. Среди европеоидной расы распространенность аллеля *CYP2C9**1 значительно ниже: 77,2% – в Италии [9], 76% – в Израиле [10], 82% – в Швеции [11], что сопоставимо с данными нашего исследования (73,7%).

В азиатских популяциях аллель *CYP2C9**2 практически не встречается [1, 6–8, 12, 13], а частота аллеля *CYP2C9**3 невелика (2–4,7%) [1, 6, 8, 12–15]. В нашем исследовании среди представителей азиатской расы распространенность данных аллелей также была невелика (4,3% и 5,4% соответственно). Среди представителей европеоидной расы обследованной группы распространенность аллелей *CYP2C9**2 и *CYP2C9**3 была выше и составила 12,5 и 13,7% соответственно, при этом доля носителей данных аллелей (22,5 и 27,5%) была значительно выше в сравнении с данными других исследований, проведенных в европейских популяциях [3, 8, 11, 12].

В целом в обследованной группе доля носителей генотипов с участием аллелей *CYP2C9**2 и *CYP2C9**3 (медленных метаболитов) составила примерно 1/3 (33,7%). Эти данные соответствуют данным, полученным в российской популяции (20–35%) [2, 16].

Ген *VKORC1* кодирует протеин, который является ключевым ферментом в цикле витамина К. Полиморфизм *G3673A* данного гена (или -1639 G>A) имеет выраженные различия в частоте в зависимости от этнической принадлежности [17]. Носители аллеля А реагируют на более низкую начальную дозу варфарина, чем носители аллеля G. Следует отметить, что этот эффект аддитивен: гетерозиготы реагируют на дозу промежуточного варфарина, а гомозиготные носители аллеля А реагируют на самую низкую дозу варфарина и подвергаются наибольшему риску побочных эффектов, связанных с варфарином [18].

В нашем исследовании частота аллеля А полиморфизма *G3673A VKORC1* была значимо выше в азиатской группе в сравнении с европеоидной ($p<0,0001$; ОШ 4,558; 95% ДИ 2,102–10,003), а доля носителей генотипа AA данного полиморфизма составила 76% против 15% в европеоидной группе ($p<0,0001$; ОШ 18,030; 95% ДИ 5,366–64,324). Именно распространенность аллеля А полиморфизма *G3673A VKORC1* в азиатских популяциях объясняет низкую потребность в дозе варфарина для данной расовой группы [17]. Представителям белой расы, являющимся носителями генотипа -1639 GG, а также аллеля G, требуются более высокие средние ежедневные дозы варфарина по сравнению с пациентами азиатской расы [13].

В нашем исследовании среди пациентов европеоидной расы частота генотипа AA полиморфизма *G1639A* гена *VKORC1* составила 15%, что сопоставимо с данными исследований, проведенных в российской популяции (13%) [2, 19].

Во многих исследованиях показано, что пациентам, являющимся носителями аллелей *CYP2C9**2 и *CYP2C9**3 гена *CYP2C9* и генотипа AA полиморфизма *G1639A* гена *VKORC1*, требуются более низкие дозы варфарина [2, 14].

Большая доля носительства «патологических» вариантов генов *CYP2C9* и *VKORC1* в определенных популяциях обуславливает необходимость применения более низких доз варфарина у пациентов с неклапанной ФП. Например, по

данным опубликованного недавно метаанализа исследований по эффективности и безопасности терапии варфарином [3] применение более низких доз препарата в популяциях Восточной Азии может привести к сокращению риска геморрагических осложнений без увеличения риска тромбозов.

В нашем исследовании в азиатской группе доля носителей сочетания генотипов с участием аллелей *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* гена *CYP2C9* и генотипа AA полиморфизма G1639A гена *VKORC1* составила 86,9%, что подтверждает необходимость применения более низких доз варфарина в данной этнической популяции. Доля носителей полиморфизмов, влияющих на метаболизм и чувствительность к варфарину, среди европеоидной расы была значимо меньше, чем в азиатской группе.

Выводы

По данным проведенного исследования среди пациентов с кардиоэмболическим ИИ доля носителей сочетаний генотипов *CYP2C9* и *VKORC1*, ассоциированных с замедленным метаболизмом и повышенной чувствительностью к варфарину, составляет 86,9% среди представителей азиатской расы и 55% среди европеоидной расы. Носительство аллеля A и генотипа AA полиморфизма G3673A *VKORC1* было значимо выше среди пациентов азиатской расы в сравнении с европеоидной расой. Для аллелей *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* не было установлено значимых различий в зависимости от этнической принадлежности. Полученные данные необходимо учитывать для подбора дозы и определения риска геморрагических осложнений при проведении терапии варфарином.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

- Guidelines for the Primary Prevention of Stroke. A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association /American Stroke Association. Stroke 2014; 45 (12): 3754–832. DOI: 10.1161/STR.0000000000000046
- Сычев Д.А. Рекомендации по применению фармакогенетического тестирования в клинической практике. Качественная клиническая практика. 2011; 1: 3–10. [Sychev D.A. Rekomendatsii po primeneniui farmakogeneticheskogo testirovaniia v klinicheskoi praktike. Kachestvennaia klinicheskaiia praktika. 2011; 1: 3–10 (in Russian).]
- Liu T, Hui J, Hou YY et al. Meta-Analysis of Efficacy and Safety of Low-Intensity Warfarin Therapy for East Asian Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. Am J Cardiol 2017; 120 (9): 1562–7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.07.050
- Голухова Е.З., Арсланбекова С.М., Сычев Д.А. Фармакогенетические основы, определяющие нежелательные лекарственные реакции у кардиохирургических больных, принимающих варфарин. Креативная кардиология. 2011; 1: 20–7.
- [Golukhova E.Z., Arslanbekova S.M., Sychev D.A. Farmakogeneticheskie osnovy, opredeliaiushchie nezhelatel'nye lekarstvennye reaktsii u kardiokhirurgicheskikh bol'nykh, primimaiushchikh varfarin. Kreativnaia kardiologiya. 2011; 1: 20–7 (in Russian).]
- Visser LE, Schaik RH, Vliet MM et al. The risk of bleeding complications in patients with cytochrome P450 *CYP2C9*2* or *CYP2C9*3* alleles on acenocoumarol or phenprocoumon. Thromb Haemost 2004; 92: 61–6.
- Chern HD, Ueng TH, Fu YP, Cheng CW. *CYP2C9* polymorphism and warfarin sensitivity in Taiwan Chinese. 2006; 367: 108–13.
- Lal S, Sandanaraj E, Jada SR et al. Influence of APOE genotypes and *VKORC1* haplotypes on warfarin dose requirements in Asian patients. Br J Clin Pharmacol 2008; 65: 260–4.
- Ngow H, Wan Khairina W, Teh L et al. *CYP2C9* polymorphism: prevalence in healthy and warfarin-treated Malay and Chinese in Malaysia. Singapore Med J 2009; 50: 490–3.
- Hamberg AK, Wadelius M, Lindh JD et al. A pharmacometric model describing the relationship between warfarin dose and INR response with respect to variations in *CYP2C9*, *VKORC1*, and age. Clin Pharmacol Ther 2010; 87: 727–34.
- Loebstein R, Vecsler M, Kurnik D et al. Common genetic variants of microsomal epoxide hydrolase affect warfarin dose requirements beyond the effect of cytochrome P450 2C9. Clin Pharmacol Ther 2005; 77: 365–72.
- Wadelius M, Chen LY, Lindh JD et al. The largest prospective warfarin-treated cohort supports genetic forecasting. Blood 2009; 113: 784–92.
- Miao L, Yang J, Huang C, Shen Z. Contribution of age, body weight, and *CYP2C9* and *VKORC1* genotype to the anticoagulant response to warfarin: proposal for a new dosing regimen in Chinese patients. Eur J Clin Pharmacol 2007; 63: 1135–41.
- Tang W, Shi QP, Ding F et al. Impact of *VKORC1* gene polymorphisms on warfarin maintenance dosage: A novel systematic review and meta-analysis of 53 studies. Int J Clin Pharmacol Ther 2017; 55 (4): 304–21. DOI: 10.5414/CP20283
- Зотова И.В., Никитин А.Г., Фаттахова Э.Н. и др. Влияние полиморфизма генов *CYP2C9* и *VKORC1* на безопасность терапии варфарином. Клиническая практика. 2013; 4: 3–10. [Zotova I.V., Nikitin A.G., Fattakhova E.N. et al. Vliianie polimorfizma genov *CYP2C9* i *VKORC1* na bezopasnost' terapii varfarinom. Klinicheskaiia praktika. 2013; 4: 3–10 (in Russian).]
- Lam M, Cheung B. The pharmacogenetics of the response to warfarin in Chinese. Br J Clin Pharmacol 2012; 73 (3): 340–7. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2011.04097.x
- Сычев Д.А., Михеева Ю.А., Кропачева Е.С. и др. Влияние полиморфизма гена *CYP2C9* на фармакокинетику и фармакодинамику варфарина у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий. Клиническая медицина. 2007; 1: 57–60. [Sychev D.A., Mikheeva Yu.A., Kropacheva E.S. et al. Vliianie polimorfizma gena *CYP2C9* na farmakokinetiku i farmakodinamiku varfarina u bol'nykh s postoianno formoi fibrillatsii predserdii. Klinicheskaiia meditsina. 2007; 1: 57–60 (in Russian).]
- Owen RP, Gong L, Sagreya H et al. *VKORC1* Pharmacogenomics Summary. Pharmacogenetics Genomics 2010; 20 (10): 642–4. DOI: 10.1097/FPC.0b013e32833433b6
- Rieder MJ, Reiner AP, Gage BF. Effect of *VKORC1* haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose et al. N Engl J Med 2005; 352 (22): 2285–93. DOI: 10.1056/NEJMoa044503
- Загорская В.Л., Игнатьев И.В., Кропачева Е.С. и др. Полиморфный маркер G3673A гена *VKORC1* – новый генетический фактор, ассоциированный с развитием геморрагических осложнений при применении не прямых антикоагулянтов. Клиническая фармакология и фармакоэкономика. 2008; 1: 29–33. [Zagorskaiia V.L., Ignat'ev I.V., Kropacheva E.S. et al. Polimorfnyi marker G3673A gena *VKORC1* – novyi geneticheskii faktor, assotsirovannyi s razvitiem gemorragicheskikh oslozhnenii pri primeneni nepriamykh antikoagulantov. Klinicheskaiia farmakologiya i farmakoeconomika. 2008; 1: 29–33 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Николаева Татьяна Яковлевна – д-р мед. наук, зав. каф. неврологии и психиатрии Медицинского института ФГАОУ ВО «СВФУ им. М.К. Аммосова». E-mail: tyanic@mail.ru

Эверстова Татьяна Егоровна – аспирант каф. неврологии и психиатрии Медицинского института ФГАОУ ВО «СВФУ им. М.К. Аммосова». E-mail: selectir_66@mail.ru

Чугунова Саргылана Афанасьевна – канд. мед. наук, доц. каф. неврологии и психиатрии Медицинского института ФГАОУ ВО «СВФУ им. М.К. Аммосова». E-mail: sargyoc@mail.ru

Чертовских Яна Валерьевна – глав. внештатный клинический фармаколог Минздрава Республики Саха (Якутия), зав. Центром персонализированной медицины ГАУ РС (Я) РКБ №3. E-mail: personalmed@mail.ru

Попова Нюргуяна Владимировна – врач – клинический фармаколог Центра персонализированной медицины ГАУ РС (Я) РКБ №3. E-mail: personalmed@mail.ru

Tatiana Ia. Nikolaeva – D. Sci. (Med.), Ammosov North-Eastern Federal University. E-mail: tyanic@mail.ru

Tatiana E. Everstova – Graduate Student, Ammosov North-Eastern Federal University. E-mail: selectir_66@mail.ru

Sargylana A. Chugunova – Cand. Sci. (Med.), Ammosov North-Eastern Federal University. E-mail: sargyoc@mail.ru

Iana V. Chertovskikh – head of department, Republican Clinical Hospital №3. E-mail: personalmed@mail.ru

Niurguiana V. Popova – clinical pharmacologist, Republican Clinical Hospital №3. E-mail: personalmed@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.02.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.03.2020

Система вегетативной регуляции в остром периоде ишемического инсульта и ее влияние на реабилитационный потенциал

Д.Р. Хасанова, Р.Л. Магсумова[✉], Т.В. Данилова

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр», Казань, Россия

[✉]airat87@list.ru

Аннотация

В статье освещены современные представления о системе вегетативной регуляции и о ее влиянии на реабилитационный потенциал у больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения. Описаны такие методы исследования вегетативной нервной системы, как вариабельность сердечного ритма, вызванный кожный симпатический потенциал, тепловизионное исследование, которые возможно применить в нейрореабилитации в диагностических целях. Перспективными можно считать исследования, в которых будут разработаны алгоритмы ведения больных с ишемическим инсультом в соответствии с их реабилитационным потенциалом с учетом типа вегетативного реагирования.

Ключевые слова: реабилитационный потенциал, система вегетативной регуляции, нейрореабилитация.

Для цитирования: Хасанова Д.Р., Магсумова Р.Л., Данилова Т.В. Система вегетативной регуляции в остром периоде ишемического инсульта и ее влияние на реабилитационный потенциал. Consilium Medicum. 2020 (22); 2: 13–18. DOI: 10.26442/20751753.2020.2.200030

Review

System of autonomic balance in ischemic stroke acute period and its influence on rehabilitation potential

Dina R. Khasanova, Regina L. Magsumova[✉], Tatiana V. Danilova

Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

Interregional Clinical Diagnostic Center, Kazan, Russia

[✉]airat87@list.ru

Abstract

The article presents modern ideas about the system of autonomic regulation and the possibility of its influence on the rehabilitation potential in patients after stroke. The examination methods of the autonomic nervous system, such as heart rate variability, sympathetic skin response, thermal imaging research, which can be used in neurorehabilitation for diagnostic purposes, are dedicated. Studies in which algorithms for patients's with ischemic stroke management will be developed in accordance with their rehabilitation potential, taking into account the type of autonomic response, can be considered promising.

Key words: rehabilitation potential, autonomic regulation system, neurorehabilitation.

For citation: Khasanova D.R., Magsumova R.L., Danilova T.V. System of autonomic balance in ischemic stroke acute period and its influence on rehabilitation potential. Consilium Medicum. 2020 (22); 2: 13–18. DOI: 10.26442/20751753.2020.2.200030

Сердечно-сосудистые заболевания в настоящее время являются основной причиной смертности в экономически развитых странах мира. Примерно у 15 млн человек ежегодно развивается острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). Заболеваемость инсультом в разных странах мира составляет от 2,6 до 7,4 случая на 1 тыс. населения, при этом летальность в острой стадии заболевания может достигнуть 20–35%, а к концу 1-го года от момента начала инсульта – 47–50% [1, 2]. Первичная инвалидность после перенесенного ОНМК – 3,4 случая на 10 тыс. населения и занимает первое место среди всех причин инвалидизации: не более 20% пациентов способны вернуться к прежней трудовой и социальной деятельности; 30% пациентов нуждаются в постоянном постороннем уходе [3, 4]. Материальные затраты на одного пациента с учетом лечения и последующих реабилитационных мероприятий существенны и составляют от 55 до 73 тыс. дол. США в год [5]. Более 80% случаев всех ОНМК приходится на ишемическое повреждение головного мозга, или инфаркт мозга, соответственно, наибольшее внимание во всем мире уделяется разработке аспектов патогенеза, профилактики и лечения именно этого вида инсульта.

При выраженной гетерогенности и вариабельности факторов риска, приводящих к возникновению ОНМК с развитием очагового повреждения головного мозга, в последние годы инсульт начали рассматривать как системный патологический процесс в организме человека, что предполагает участие в патогенезе всех компонентов гомеостаза [6]. Еще в 2004 г. профессором-нейрофизиологом В.Н. Ка-

заковым была предложена гипотеза нейроиммунэндокринной стресс-регуляции. Согласно ей саногенетический ответ организма на воздействие раздражающего фактора, которым, в частности, может быть острый инсульт, подразделяется на ряд последовательных стадий, четко детерминированных во времени [7]. Самым первым звеном, действие которого на стресс реализуется уже в течение нескольких секунд, является вегетативная (автономная) нервная система (ВНС). Активация ВНС осуществляется незамедлительно от момента сосудистой катастрофы и длится достаточно долгое время. В случае развития ишемического инсульта (ИИ) и формирования очага повреждения мозговой ткани возникает стойкий дисбаланс в системе вегетативной регуляции, затем в процесс вовлекается более медленно реагирующая, связанная с автономной системой, эндокринная система, эффекты которой развиваются в течение нескольких часов, но существуют более длительно, так как реализуются на клеточно-метаболическом уровне и на уровне генома. Системные иммунологические изменения подключаются на более поздних стадиях процесса, и их последствия регистрируются неопределенно долго [7]. Таким образом, при ОНМК расстройство вегетативной регуляции не только возникает в ответ на церебральное повреждение, но и становится существенным звеном патогенеза в дальнейшем течении инсульта. Именно ВНС является ведущей в осуществлении регуляторных функций, обеспечении и поддержке всех форм деятельности организма и его адаптации. Особенно ярко обнаруживается участие ВНС в общих реакциях организма как целого и ее

приспособительное значение в тех случаях, когда имеется угроза самому существованию организма, в том числе при ишемии головного мозга [8].

Многочисленные работы как отечественных, так и зарубежных коллег посвящены изучению состояния ВНС в течение острого периода ИИ, возможности ее влияния на прогноз заболевания [9–15]. В последние годы интерес к этой проблеме вновь существенно возрос, по данным как зарубежной, так и отечественной литературы [16–30]. И в первую очередь это связано с тем, что ВНС выполняет важную роль в поддержании функциональных параметров деятельности разных систем организма в границах гомеостаза, осуществляет вегетативное обеспечение психической и физической деятельности, адаптации к изменяющимся условиям, обусловленным ИИ [31]. Дисрегуляция в работе ВНС у пациентов с ИИ ассоциирована с худшим функциональным исходом и повышенным уровнем смертности [32]. Однако до настоящего времени не разработано специфических терапевтических стратегий и реабилитационных мероприятий, которые могли бы повлиять на вегетативный статус при ишемии головного мозга, не определены дифференцированные подходы ведения больных с инсультом с учетом типа вегетативного реагирования. В то же время несомненно, что в процессе постинсультной нейрореабилитации нагрузки пациентов должны зависеть от характера функционирования ВНС. Этот вопрос требует глубокого изучения, в том числе анализа особенностей клиники ИИ с учетом характера изменения систем вегетативной регуляции.

Известно, что клинические проявления изменения деятельности ВНС при ИИ весьма разнообразны. Эти изменения носят как первичный характер, что связано с истощением надсегментарного отдела ВНС в условиях чрезмерного напряжения функциональной системы, так и вторичный характер как проявление системного ответа на возникновение патологического очага в головном мозге [8]. В остром периоде заболевания в результате перераспределения уровней активности вегетативных механизмов регуляции наблюдается преобладание влияния надсегментарного аппарата над сегментарным уровнем, отражая централизацию систем регуляции [29]. Согласно литературным источникам, большинство авторов отмечают при этом преобладание симпатического отдела нервной системы и описывают этот фактор как прогностически неблагоприятный, поскольку симпатическая нервная система способствует усугублению дисфункциональных проявлений наиболее реактивной сердечно-сосудистой системы [9, 14, 15, 27, 32].

По мнению ряда авторов, у 35–69% постинсультных пациентов регистрируют ранее не манифестированные аритмии, хотя большая их часть исчезает к концу 1-й недели от момента начала заболевания [10, 12, 13, 25, 27]. Возникновение аритмий в данном случае обусловлено не только активацией симпатического отдела ВНС, но и депрессией вагусного влияния, что также приводит к нарушению регуляции артериального давления в ночное время у пациентов с ИИ и способствует развитию повторного сосудистого события. Кроме того, преобладание симпатической нервной системы сопровождается ангиоспазмом, артериальной гипертензией, гипергликемией, сниженной реакцией внутренних органов на катехоламины при повышении их концентрации в крови, нарушением сна [27, 32]. Известно, что гипергликемия у больных с ИИ определяет тяжесть заболевания (нарастание выраженности неврологического дефицита в остром периоде), характер повреждения ткани мозга (увеличивается объем зоны ишемии) и худшие клинические исходы, особенно у больных сахарным диабетом [32, 33]. При всех типах инфаркта мозга определяются грубые нарушения механизмов генерации и стабильности сна, при этом изменения ночного сна зависят от характера, размеров, локализации и стадии развития заболевания. Расстройства дыхания во сне встречаются у 40–70% пациентов с ОНМК [34]. Наиболее

часто описывается центральное периодическое дыхание, возникающее на фоне повышения тонуса симпатического отдела ВНС. Этот тип патологического дыхания чаще встречается у пациентов с поражением правой островковой доли, поясной извилины и таламуса [32, 34]. Гиперпродукция провоспалительных цитокинов, гипергликемия и увеличение проницаемости гематоэнцефалического барьера, также вызванные активацией симпатического отдела нервной системы, способствуют формированию отека на фоне инфаркта мозга, что также способствует неблагоприятному течению и исходу заболевания [33]. В то же время в научной литературе описаны некоторые исследования, которые демонстрируют благоприятное течение заболевания под действием симпатической нервной системы, что, безусловно, требует дальнейшего изучения.

Показано, что в зависимости от топического расположения ишемического очага при ОНМК и ввиду несимметричности распределений функций в коре головного мозга проявления вегетативной дисфункции могут быть различны [12, 16–18, 27]. При локализации инфаркта мозга в правом полушарии аритмии и ощущение перебоев в работе сердца возникают чаще, что объясняется обеспечением вегетативной регуляции сердечного ритма правым полушарием головного мозга, возникновением превагального влияния со снижением тонуса сосудов и активацией лимбико-ретикулярного комплекса [27, 29, 32]. При ишемии островковой зоны головного мозга правого полушария отмечается ослабление вегетативного контроля сердечной деятельности, что приводит к более частому возникновению нарушений сердечного ритма в виде желудочковой тахикардии [12, 16–18, 27]. Ишемия инсультной зоны ассоциируется не только с нарушениями ритма сердца, но также со стрессовой гипергликемией, артериальной гипертензией, иммунодепрессией и последующим возникновением инфекционных осложнений при инфаркте мозга [32]. При повреждении левого полушария выявлено преимущество симпатических влияний с повышением сосудистого тонуса и затруднением венозного оттока [29]. В нескольких исследованиях указывалось, что поражение левого каротидного бассейна ассоциировано со смертью от кардиальных причин при инфаркте мозга [9, 14, 15, 32].

Таким образом, характер изменения вегетативного обеспечения деятельности у пациентов с острым ИИ не только влияет на течение и исход заболевания, но, вероятно, является одним из модифицируемых факторов реабилитационного потенциала, отражающим способность ВНС реагировать и определять направленность характера реагирования на различные методы реабилитации, обеспечивать толерантность к реабилитационным нагрузкам и прогнозировать степень безопасности проведения реабилитационных мероприятий.

Реабилитационный потенциал (реабилитационный прогноз) – уровень максимально возможного от преморбидного статуса восстановления функций и жизнедеятельности пациента, возвращение к прежней профессиональной или иной трудовой деятельности, возвращение способности к самообслуживанию, отдыху, досугу в намеченный отрезок времени с учетом нозологических, этнических, этиопатологических, средовых факторов, а также индивидуальных функциональных резервов и компенсаторных возможностей больного при условии адекватной мотивированности по отношению к предстоящему реабилитационному лечению со стороны его самого и/или его законного представителя. Определение реабилитационного потенциала является весьма важным процессом, во многом зависящим от опыта и квалификации врача. Это объясняется тем, что нейропластичность и функциональные перестройки индивидуальны и при одних и тех же локализациях и размерах очага поражения восстановление у разных больных может значительно отличаться. Основными факторами, определяющими

реабилитационный потенциал пациентов после инсульта, являются наличие сопутствующей соматической патологии, степень неврологического дефицита, нахождение в специализированном отделении для больных с ОНМК, длительность пребывания в стационаре, ответственное отношение и желание медицинского персонала к проведению реабилитационных мероприятий, интенсивность и своевременность реабилитационных мероприятий и, безусловно, как уже отмечалось, состояние ВНС, те ее особенности, которые обусловил сам инсульт в совокупности с преморбидным типом вегетативного реагирования. Наиболее благоприятным временем для достижения функциональной активности больных считается ранний реабилитационный период до 6 мес после перенесенного инсульта. Но это период и максимального вегетативного дисбаланса, что определяет необходимость оценки функционирования организма в целом, адекватность сердечно-сосудистой, дыхательной деятельности и ответа других показателей гомеостаза ВНС на предъявляемые нагрузочные тесты [35].

Для повышения уровня социально-бытовой адаптации и снижения смертности у пациентов с ОНМК необходима комплексная реабилитация в специализированных отделениях для больных с инсультом. Это стало возможно благодаря внедрению в работу мультидисциплинарных бригад, состоящих из квалифицированных врачей, способных корректно определить реабилитационный потенциал и выработать верную тактику ведения пациентов. Ранняя реабилитация в условиях специализированного отделения по сравнению с лечением в условиях общего отделения является более эффективной в отношении снижения смертности и повышения уровня социальной адаптации. Ключевой процедурой при этом является ранняя вертикализация пациента с последующим увеличением активности за пределами кровати в течение 1-х суток от начала инсульта [35, 36]. В исследовании P. Langhorne и соавт. (2017 г.) при сравнении двух групп пациентов, стандартизированных по критериям возраста, тяжести неврологического дефицита, пола, времени от начала заболевания, при проведении ранней реабилитации и без нее было выявлено, что пациенты, включенные в программу реабилитации сразу же после поступления, имели более высокий уровень активности при выписке [37]. Ранее в 2015 г. этими же исследователями была также выявлена небольшая, но статистически значимая взаимосвязь интенсивности и эффекта от реабилитации пациентов с инсультом: более интенсивные, а также увеличенные по кратности реабилитационные процедуры способствовали благоприятному функциональному исходу [38]. Статистически значимые показатели, являющиеся прямым доказательством того, что ранняя мобилизация с момента от начала заболевания инсультом способствует положительному эффекту лечения, были получены в ходе исследования AVERT, которое соответствует всем стандартам доказательной медицины. Очевидно, что ранняя реабилитация, оптимальный режим реабилитационных мероприятий, активное участие в этом процессе мультидисциплинарной бригады улучшает качество оказываемой помощи пациентам с ИИ. Однако при этом группа пациентов, подвергшихся очень ранней реабилитации, в условиях нестабильности гомеостатических показателей в результате имели более низкие шансы на благоприятный исход по истечении 3 мес по сравнению с группой, у которой реабилитационные мероприятия с вертикализацией и менее интенсивными нагрузками начинались в среднем через 5 ч после поступления пациентов в стационар. Показатель летальности в группе пациентов с нестабильными гомеостатическими показателями через 3 мес был достоверно выше у больных с очень ранней мобилизацией [39].

По данным F. Lauretani и соавт. (2010 г.) у пациентов с ОНМК показатели по шкале Бартел к концу 1-го года от начала заболевания были достоверно выше при условии более

длительной реабилитации в условиях стационара [40]. В качестве неблагоприятных прогностических факторов, по данным ряда исследований, выступили тяжелый двигательный неврологический дефицит в виде гемиплегии и пожилой возраст пациентов. Целью еще одного исследования этих авторов было выявление функциональных исходов при выписке и после одного года наблюдения в большой выборке пациентов разных возрастных категорий, перенесших обширный инфаркт мозга и нуждавшихся в более длительной реабилитации в условиях стационара [40]. В ходе проведенного исследования было доказано, что возраст не влияет на степень восстановления утраченных функций. Таким образом, программа реабилитации эффективна для улучшения функциональных возможностей пациентов всех возрастов, страдающих от инсульта, но при этом она должна быть адаптирована не только в соответствии с возрастом пациента, но и с тяжестью инсульта, что определяет сроки начала интенсивных реабилитационных мероприятий, включая раннюю вертикализацию. Ранняя нейрореабилитация в соответствии со сформулированными принципами (интенсивность, этапность, комплексность, безопасность) в острый период инсульта играет важную роль в восстановлении и выздоровлении пациентов [41], но требует объективной оценки адаптивной возможности организма в определении характера изменений системы вегетативной регуляции.

Методы исследования ВНС, которые возможно применить в нейрореабилитации у больных с ОНМК, различны.

Исследование вариабельности сердечного ритма (BCR) является одним из наиболее распространенных методов в изучении состояния вегетативного гомеостаза в целом. Но большой интерес представляет изучение BCR для объективной оценки функционального состояния вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы при ОНМК. Уже ранее отмечался тот факт, что в остром периоде ИИ происходит нарушение автономной регуляции сердечного ритма, которое сопровождается ухудшением всех показателей BCR [42]. Установлено, что пациенты с правополушарными и стволовыми инсультами имеют более неблагоприятный исход вследствие четкой взаимосвязи между соответствующей локализацией очага и возникшими вегетативными нарушениями в оценке BCR [18, 29]. Имеется ряд исследований, в которых приведены данные о том, что наиболее часто патологические изменения при регистрации BCR фиксируются при поражении островковой зоны коры головного мозга, являющейся составляющей частью в регуляторной цепи вегетативных функций сегментарного и надсегментарного аппарата ВНС, и связаны с неблагоприятным исходом ИИ [29].

При анализе интегральных показателей – стандартного отклонения кардиоинтервалов SDNN – и спектрального анализа BCR (представленность и мощность волн разной частоты – VLF, LF, HF) были выявлены следующие закономерности. Пациенты с летальным исходом имели в целом низкие значения VLF, LF, HF и низкий интегральный показатель общей вариабельности SDNN. Низкий удельный вес медленных волн LF, отражающих симпатические влияния, также является информативным критерием, который позволяет определить прогноз течения и исход ИИ. Чем ниже была активность симпатического отдела ВНС, тем тяжелее проходили адаптационные процессы в организме, обуславливая неблагоприятное течение заболевания либо в виде летального исхода, либо в виде более длительного реабилитационного периода. При оценке показателя общей вариабельности SDNN при поступлении в специализированное отделение стационара у пациентов с умеренным и грубым двигательным дефицитом, а также через 3 мес после инсульта было выявлено следующее: чем раньше данный показатель приходил в норму, тем быстрее восстанавливался двигательный дефицит. Показатели BCR тесно связаны с двигательным компонентом неврологического дефицита и

являются многообещающим маркером для изучения механизмов, связанных с моторным восстановлением после инсульта. Одновременное увеличение частоты сердечных сокращений и снижение значения циркадного индекса также свидетельствуют о худшем прогнозе с более длительным восстановлением неврологического дефицита. Уменьшение супрасегментарных влияний, которое выражается в уменьшении значений очень медленных волн VLF, является фактором риска летального исхода в течение года от перенесенного ИИ [43, 44].

Адаптивные свойства организма неразрывно связаны с регуляцией ВНС, а оценка показателей ВСР позволяет сделать это в количественных значениях, с помощью которых можно прогнозировать и контролировать течение инсульта и связанные с ним осложнения. Но ВСР показательна не только в прогнозировании исходов инсульта. Применение ВСР в оценке вегетативной реактивности и вегетативного обеспечения деятельности с использованием простых нагрузочных проб может быть эффективно для определения толерантности к реабилитационным нагрузкам в рутинной клинической практике мультидисциплинарных бригад. Большим преимуществом является неинвазивность данного метода исследования оценки деятельности ВНС. При детальном анализе статей и исследований из базы данных MEDLINE, CINAHL и OVID MEDLINE было выявлено, что имеются убедительные доказательства того, что параметры ВСР могут быть полезны в качестве маркера течения инсульта и развития постинсультных осложнений, а также оценки реабилитационного потенциала. Многофакторный анализ влияния вегетативных расстройств на функциональный исход инсульта в ассоциации с полом у пациентов с подострым ИИ, проходящих стационарную реабилитационную программу, показал, что стандартное отклонение кардиоинтервалов SDNN является независимым предиктором неблагоприятного исхода только у мужчин. По данным ряда исследований, показатели ВСР могут быть положены в основу для определения реабилитационного потенциала у пациентов с ИИ. Это дает возможность предсказать уровень инвалидизации, безусловно, основываясь при этом также и на тяжести неврологического дефицита. Восстановление нарушенного вегетативного баланса у пациентов с ишемическим церебральным инсультом происходит постепенно в течение первых месяцев после острой фазы. Тем не менее показатели ВСР остаются значительно ниже, даже спустя 6 мес после острой фазы по сравнению со здоровыми субъектами [45]. Поэтому в настоящее время является актуальным продолжение исследований в данном направлении в поисках методов воздействия на вегетативную реактивность у больных с ОНМК с целью улучшения реабилитационного прогноза.

Еще одним способом, который также позволяет оценить деятельность ВНС, является метод оценки вызванного кожного вегетативного потенциала – ВКВП (симпатический кожный ответ). Этот инструментальный метод оценки вызванной электродермальной активности в ответ на стимул основан на полисинаптическом надсегментарном сомато-вегетативном рефлексе (судомоторный рефлекс), эффекторным органом которого являются эккринные потовые железы, реагирующие преимущественно на «психическую» стимуляцию, а «генератором» ответа – задний гипоталамус. Имеется серия исследований, которые не только носят описательный характер, но и акцентируют внимание на возможности регистрации ВКВП у больных с ОНМК для прогнозирования течения и исхода заболевания. Установлено, что у пациентов, у которых в остром периоде ИИ не удалось зарегистрировать ВКВП, достоверно чаще развивались вегетативные нарушения, создающие затруднения для восстановления пациентов. У пациентов с успешно зарегистрированным ВКВП уровень выживаемости был выше [46–48]. При проведении данной методики исследования у

пациентов с малым ИИ и транзиторной ишемической атакой были получены результаты, которые свидетельствуют о сохранности вегетативной регуляции на интактной конечности у пациентов с малым ИИ, в то время как в контралатеральной конечности наблюдаются низкие значения обеих фаз ВКВП, что может расцениваться как автономная дисфункция, возникшая вследствие ИИ [46]. Но для корректной оценки получаемых результатов при регистрации ВКВП нужно учитывать локализацию ишемического очага в головном мозге, поскольку лобная доля (орбитофронтальная кора), каудальное ядро моста, передняя доля мозжечка, вентромедиальная ретикулярная формация продолговатого мозга оказывают тормозное влияние на ВКВП. Усиливают ВКВП импульсы от коры теменной и височной долей, вентролатеральной ретикулярной формации продолговатого мозга.

При оценке активности симпатической нервной системы методом ВКВП у лиц после перенесенного ИИ с умеренным и грубым гемипарезом было выявлено следующее: чем сложнее были упражнения в реабилитационной методике (ходьба с препятствиями), тем выше были показатели ВКВП и, соответственно, больше был задействован симпатический отдел ВНС [47]. После прекращения выполнения сложных упражнений и при переходе на ходьбу без препятствий уровень показателей ВКВП снижался, демонстрируя снижение влияния симпатической нервной системы. Все это указывает на то, что активность симпатической нервной системы, измеряемая методом симпатического кожного потенциала, является возможным подходом для количественной оценки различий, связанных с заданиями и упражнениями, применяемыми в процессе реабилитации у людей после инсульта, давая возможность адекватно дозировать физическую нагрузку [47]. Во время изучения реакции физиологического стресса на сложные нагрузки при адаптации к ходьбе у людей после инсульта была выявлена статистически значимая отрицательная связь между показателями ВКВП и скоростью выполнения задачи, а также тяжестью неврологического дефицита, что указывает на то, что задачи с активным влиянием симпатической нервной системы имели более низкую скорость выполнения и худшие клинические оценки. Показатели ВКВП были значительно выше для пациентов с низким уровнем активности по сравнению с больными с высоким уровнем функционирования, особенно во время выполнения самых сложных задач при адаптации к ходьбе [48]. Таким образом, метод ВКВП обладает диагностической значимостью и может успешно применяться для оценки вегетативных нарушений в острый период ИИ, в частности при определении реабилитационного потенциала пациента.

Тепловизионное исследование, используемое в диагностике различных заболеваний, является малоинвазивным и довольно простым в исполнении. Инфракрасная термография, тепловое изображение или тепловое видео – это научный способ получения термограммы – изображения в инфракрасных лучах, показывающего картину распределения температурных полей. Получаемые данные косвенно отражают степень поражения (восстановления) деятельности ВНС и напрямую свидетельствуют о степени эффективности кровотока и лимфообращения в пораженных (паретичных) конечностях. По динамике наблюдаемых изменений в течение острого периода ИИ можно оценить эффективность проводимых лечебных программ реабилитации. По данным публикаций термография конечностей только в единичных случаях регистрировала термоасимметрию и/или нарушение продольного термального градиента у больных с тяжелым и средней тяжести инсультом и в данном случае не обладала высокой диагностической ценностью при инфаркте мозга [49, 50]. При положительной динамике заболевания отмечалось уменьшение термоасимметрии лица – «потепление» зоны кровоснабжения соответствующей артерии. Усиление выраженности имеющейся

термоасимметрии или появление новой формы температурной асимметрии (инверсия вертикального термального градиента) у больных с прогрессирующей церебральной комой свидетельствовало об отрицательной динамике ИИ [49, 50].

В настоящее время наиболее актуальным является продолжение изучения факторов, оказывающих влияние на реабилитационный потенциал и способствующих благоприятному исходу у пациентов с ОНМК. Вегетативная реактивность и вегетативное обеспечение деятельности являются одними из модифицируемых факторов реабилитационного потенциала при ОНМК, отражают способность ВНС быстро реагировать на внешние и внутренние раздражители и формировать толерантность к нагрузкам. Оценка вегетативного обеспечения деятельности в диагностических целях у больных с ИИ при поступлении в стационар позволит предсказать исход и течение заболевания, что даст возможность повлиять на реабилитационный потенциал и выбрать необходимую тактику ведения пациента в соответствии с типом вегетативного реагирования. Перспективными можно считать исследования, в которых будут разработаны алгоритмы ведения больных с ИИ в соответствии с их реабилитационным потенциалом с учетом типа вегетативного реагирования, а также с использованием препаратов, обладающих вегетокорригирующими свойствами. Это позволит подобрать наиболее оптимальную тактику терапии и нейрореабилитации пациента.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

- Koton SS, Schneider AL, Rosamond WD et al. Stroke incidence and mortality trends in US communities, 1987 to 2011. *JAMA* 2014; 312 (3): 259–68.
- Carandang R, Seshadri S, Beiser A et al. Trends in incidence, lifetime risk, severity, and 30-day mortality of stroke over the past 50 years. *JAMA* 2006; 296 (24): 2939–46.
- Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001. [Gusev E.I., Skvortsova V.I. Cerebral ischemia. Moscow: Medicina, 2001 (in Russian).]
- Sacco RL, Dong C. Declining stroke incidence and improving survival in US communities: evidence for success and future challenges. *JAMA* 2014; 312 (3): 237–38.
- Jauch EC, Saver JL, Adams HP et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; 44 (3): 870–947.
- Апанель Е.Н. Формализованная интерпретация модели защитных механизмов кровоснабжения мозга. *Военная медицина*. 2013; 4: 77–80. [Apanel' N. Formalized interpretation of the model of protective mechanisms of blood supply to the brain. *Voennaya medicina*. 2013; 4: 77–80 (in Russian).]
- Казakov В.Н., Снегирь М.А., Снегирь А.Г. Пути взаимодействия нервной, эндокринной и иммунной систем в регуляции функций организма. *Архив клинической и экспериментальной медицины*. 2004; 13: 3–10. [Kazakov V.N., Snegir' M.A., Snegir' A.G. Ways of interaction of the nervous, endocrine and immune systems in the regulation of body functions. *Arhiv klinicheskoy i eksperimental'noy mediciny*. 2004; 13: 3–10 (in Russian).]
- Сон А.С., Солодовникова Ю.А. Характер вегетативных расстройств в остром периоде ишемического инсульта. *Международный неврологический журнал*. 2010; 7 (37): 49–55. [Son A.S., Solodovnikova YU.A. The nature of autonomic disorders in the acute period of ischemic stroke. *Mezhdunarodnyj nevrologicheskij zhurnal*. 2010; 7 (37): 49–55 (in Russian).]
- Laowattana S, Zeger SL, Lima JA et al. Left insular stroke is associated with adverse cardiac outcome. *Neurology* 2006; 66: 477–83.
- Robinson TG, James M, Youde J et al. Cardiac baroreceptorsensitivity is impaired after acute. *Stroke* 1997; 28: 1671–76.
- Orlandi G, Fannucchi S, Strata G et al. Transient autonomic nervous system dysfunction during hyperacute stroke. *Acta Neurol Scandinavica* 2000; 102: 317–21.
- Korpelainen JT, Sotaniemi KA, Huikuri HV et al. Abnormal heart rate variability as a manifestation of autonomic dysfunction in hemispheric brain infarction. *Stroke* 1996; 27: 2059–63.
- Korpelainen JT, Sotaniemi KA, Myllylä VV. Autonomic nervous system disorders in stroke. *Clin Auton Res* 1999; 9 (6): 325–33.
- Tokgozoglul SL, Batur MK, Top Uoglu MA. Effects of stroke localization on cardiac autonomic balance and sudden death. *Stroke* 1999; 30: 1307–11.
- Sander D, Winbeck K, Klingelhofer J et al. Prognostic relevance of pathological sympathetic activation after acute thromboembolic stroke. *Neurology* 2001; 57: 833–38.
- Colivicchi F, Bassi A, Santini M et al. Cardiac autonomic derangement and arrhythmias in right-sided stroke with insular involvement. *Stroke* 2004; 35: 2094–8.
- Meyer S, Strittmatter M, Fischer C et al. Lateralization in autonomic dysfunction in ischemic stroke involving the insular cortex. *Neuroreport* 2004; 15: 357–61.
- Colivicchi F, Bassi A, Santini M et al. Prognostic implications of right-sided insular damage, cardiac autonomic derangement, and arrhythmias after acute ischemic stroke. *Stroke* 2005; 36: 1710–5.
- Colivicchi F, Bassi A, Santini M et al. Cardiac autonomic dysfunction and functional outcome after ischemic stroke. *Eur J Neurol* 2007; 14: 917–22.
- Dutsch M, Burger M, Dofler M et al. Cardiovascular autonomic function in poststroke patients. *Neurology* 2007; 69: 2249–55.
- Kwon DY, Lim HE, Park MH et al. Carotid atherosclerosis and heart rate variability in ischemic stroke. *Clin Auton Res* 2008; 18: 355–7.
- McLaren A, Kerr S, Allan L et al. Autonomic function is impaired in elderly stroke survivors. *Stroke* 2005; 36: 1026–30.
- Chen PL, Kuo TB, Yang CC et al. Parasympathetic activity correlates with early outcome in patients with large artery atherosclerotic stroke. *J Neurol Sci* 2012; 12: 57–61.
- Xiong L, Leung HH, Chen HU et al. Preliminary findings of the effects of autonomic dysfunction on functional outcome after acute ischemic stroke. *Clin Neurol Neurosurg* 2012; 114: 316–20.
- Xiong L, Leung HH, Chen HU et al. Autonomic dysfunction in different subtypes of post-acute ischemic stroke. *J Neurol Sci* 2014; 337: 141–6.
- Гончар И.А. Кардиоинтервалометрические показатели больных с прогрессирующим инфарктом мозга. *Мед. новости*. 2010; 1: 59–64. [Gonchar I.A. Kardiointervalometricheskie pokazateli bol'nykh s progressiruiushchim infarktom mozga. *Med. novosti*. 2010; 1: 59–64 (in Russian).]
- Гончар И.А. Состояние вариабельности сердечного ритма у больных с прогрессирующим атеротромботическим инфарктом мозга. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2011; 2: 12–5. [Gonchar I.A. The state of heart rate variability in patients with progressive atherothrombotic infarction of the brain. *Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal*. 2011; 2: 12–5. (in Russian).]
- Graff B, Gasecki D, Rojek A et al. Heart rate variability and functional outcome in ischemic stroke: a multiparameter approach. *Hypertension* 2013; 31 (8): 1629–36.
- Самохвалова Е.В., Фонакин А.В., Гераскина Л.А. Вариабельность ритма сердца в динамике острого периода ишемического инсульта и характер церебрального поражения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* (Приложение). 2004; 4 (4): 338. [Samohvalova E.V., Fonyakin A.V., Geraskina L.A. Heart rate variability in the dynamics of the acute period of ischemic stroke and the nature of cerebral lesions. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* (Prilozhenie). 2004; 4 (4): 338 (in Russian).]
- Самохвалова Е.В., Фонакин А.В., Гераскина Л.А. Инфаркты мозга в каротидной системе и вариабельность сердечного ритма в зависимости от поражения островковой доли. *Неврологический журнал*. 2006; 4: 10–5. [Samohvalova E.V., Fonyakin A.V., Geraskina L.A. Brain infarctions in the carotid system and heart rate variability depending on the lesion of the islet lobe. *Nevrologicheskij zhurnal*. 2006; 4: 10–5 (in Russian).]
- Вейн А.М. Вегето-сосудистая дистония. М.: Медицина, 2005. [Vejn A.M. Vegetative-vascular dystonia. Moscow: Medicina, 2005. (in Russian).]
- De Raedt S, De Vos A, De Keyser J. Autonomic dysfunction in acute ischemic stroke: An underexplored therapeutic area? *J Neurol Sci* 2015; 348: 24–7.
- Capes SE, Hunt D, Malmberg K et al. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 2001; 32: 2426–32.
- Siccoli MM, Valko PO, Hermann DM et al. Central periodic breathing during sleep in 74 patients with acute ischemic stroke – neurogenic and cardiogenic factors. *J Neurol* 2008; 255: 1687–92.
- Xu T, Yu X, Ou S et al. Efficacy and safety of very early mobilization in patients with acute stroke: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2017; 7: 6550.
- Chippala P, Sharma R. Effect of very early mobilisation on functional status in patients with acute stroke: a single-blind, randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 2016; 30: 669–75.
- Langhorne P, Wu O, Rodgers H et al. A Very Early Rehabilitation Trial after stroke (AVERT): a Phase III, multicentre, randomised controlled trial. *Health Technol Assess* 2017; 21 (54): 1–120.
- Langhorne P, Wu O, Rodgers H et al. Efficacy and safety of very early mobilisation within 24 h of stroke onset (AVERT): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 386 (9988): 46–55.
- Petruseviciene D, Krisciunas A. Evaluation of activity and effectiveness of occupational therapy in stroke patients at the early stage of rehabilitation. *Medicina (Kaunas)* 2008; 44 (3): 216–24.
- Lauretani F, Saccavini M, Zaccaria B et al; ICR2 Group. Rehabilitation in patients affected by different types of stroke. A one-year follow-up study. *Eur J Phys Rehabil Med* 2010; 46 (4): 511–6.
- Chippala P, Sharma R. Effect of very early mobilisation on functional status in patients with acute stroke: a single-blind, randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 2016; 30: 669–75.
- Уточкина И.М., Шамуров Ю.С., Миронов В.А. Прогностическое значение автономной дезрегуляции сердца при церебральных инсультах. *Бюллетень сибирской медицины*. 2008; 5: 188–92.

- [Utchikina I.M., Shamurov Yu.S., Mironov V.A. The prognostic value of autonomous heart deregulation in cerebral strokes. Byulleten' sibirskoj mediciny. 2008; 5: 188–92 (in Russian).]
43. Ginsburg P, Bartur G, Peleg S et al. Reproducibility of heart rate variability during rest, paced breathing and light-to-moderate intense exercise in patients one month after stroke. *Eur Neurol* 2011; 66 (2): 117–22.
 44. Lees T, Shad-Kaneez F, Simpson AM et al. Heart Rate Variability as a Biomarker for Predicting Stroke, Post-stroke Complications and Functionality. *Biomark Insights*. 2018; 18: 13. DOI: 10.1177/1177271918786931
 45. Lakusic N, Mahovic D, Babic T. Gradual recovery of impaired cardiac autonomic balance within first six months after ischemic cerebral stroke. *Acta Neurol Belg* 2005; 105 (1): 39–42.
 46. Clark DJ, Chatterjee SA, McGuirk TE et al. Sympathetic nervous system activity measured by skin conductance quantifies the challenge of walking adaptability tasks after stroke. *Gait Posture* 2018; 60: 148–53.
 47. Çakır T, Evcik FD, Subaşı V et al. Investigation of the H reflexes, F waves and sympathetic skin response with electromyography (EMG) in patients with stroke and the determination of the relationship with functional capacity. *Acta Neurol Belg* 2015; 115 (3): 295–301.
 48. Linden D, Berlitz P. Sympathetic skin responses (SSRs) in monofocal brain lesions: topographical aspects of central sympathetic pathways. *Acta Neurol Scand* 1995; 91: 372–6.
 49. Fukuda H, Kitani M, Takahashi K. Body temperature correlates with functional outcome and the lesion size of cerebral infarction. *Act Neurol Scand* 1999; 100: 385–90.
 50. Сурикова И.Л. Роль тепловидения в комплексном неинвазивном мониторинге церебральных функций у больных в остром периоде полушарного инсульта. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2002.
[Surikova I.L. The role of thermal imaging in integrated non-invasive monitoring of cerebral functions in patients with acute hemispheric stroke. Dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2002 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Хасанова Дина Рустемовна – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии и нейрохирургии ФПК и ППС ФГБОУ ВО КГМУ, ГАУЗ МКДЦ. E-mail: dhasanova@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8825-2346>

Магсумова Регина Леонидовна – аспирант каф. неврологии и нейрохирургии ФПК и ППС ФГБОУ ВО КГМУ, врач по лечебной физкультуре ГАУЗ МКДЦ. E-mail: airat87@list.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1461-9942>

Данилова Татьяна Валерьевна – д-р мед. наук, доц. каф. неврологии и нейрохирургии ФПК и ППС ФГБОУ ВО КГМУ, ГАУЗ МКДЦ. E-mail: tatvdan@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6926-6155>

Dina R. Khasanova – D. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University, Interregional Clinical Diagnostic Center. E-mail: dhasanova@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8825-2346>

Regina L. Magsumova – Graduate Student, Kazan State Medical University. E-mail: dhasanova@mail.ru, Interregional Clinical Diagnostic Center. E-mail: airat87@list.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1461-9942>

Tatiana V. Danilova – D. Sci. (Med.), Kazan State Medical University, Interregional Clinical Diagnostic Center. E-mail: tatvdan@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6926-6155>

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.02.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.03.2020

Стрессовая гипергликемия и течение инсульта

М.Ю. Максимова^{1,2}, О.А. Степанченко²

¹ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия;

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

Аннотация

Введение. Около 1/3 случаев гипергликемии в остром периоде инсульта являются проявлением глобальной стрессовой реакции в виде активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы с высвобождением кортизола и катехоламинов. Выраженность нейрогормональных и метаболических перестроек отражает тяжесть течения острого периода инсульта и имеет прогностическое значение.

Цель. Оценить связь уровней глюкозы, кортизола и инсулина с тяжестью течения инсульта у больных без сахарного диабета (СД).

Материалы и методы. Проведено обследование 73 больных с инсультом без СД и метаболического синдрома. Средний возраст больных составил 67±9 лет. Гормональное исследование, включающее определение уровня кортизола и инсулина в крови, проводилось у 23 больных с гипергликемией, выявленной в первые 48 ч с момента инсульта.

Результаты. Установлена высокая частота случаев гипергликемии (75,3%) в первые 48 ч с момента инсульта у больных без СД. В группе больных с летальным исходом определялись гиперинсулинемия ($49,8 \pm 7,2$ мкЕд/мл) в сочетании с нормальным уровнем кортизола в крови. В группе с благоприятным течением инсульта выявлены гиперкортизолия ($1015,4 \pm 78,1$ ммоль/л) и нормальный уровень инсулина в крови.

Заключение. Высокий уровень глюкозы и инсулина в сочетании с нормальным уровнем кортизола связаны с тяжелым течением инсульта и летальным исходом. Реактивное увеличение уровня кортизола и глюкозы в сочетании с нормальным уровнем инсулина характерны для благоприятного течения инсульта с регрессом неврологических нарушений. Стойкая гипергликемия в остром периоде инсульта является фактором риска развития летального исхода.

Ключевые слова: инсульт, стрессиндуцированная гипергликемия, кортизол, инсулин.

Для цитирования: Максимова М.Ю., Степанченко О.А. Стрессовая гипергликемия и течение инсульта. Consilium Medicum. 2020 (22); 2: 19–23.
 DOI: 10.26442/20751753.2020.2.200032

Original Article

Stress-induced hyperglycemia and clinical severity of stroke

Marina Yu. Maksimova^{1,2}, Olga A. Stepanchenko²

¹Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

²Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia
ncnmaximova@mail.ru

Abstract

Introduction. Approximately 1/3 of all reactive hyperglycemia cases in acute stroke are an indicator of the hypothalamic-pituitary-adrenal system hyperactivation with the release of cortisol and catecholamines. The expression of neurohormonal and metabolic changes is associated with the severity of acute stroke and prognosis.

Aim. To evaluate the association of parameters of cortisol, insulin and glucose levels with clinical severity in patients with stroke.

Materials and methods. Examination of 73 patients (mean age 67±9 years) with acute stroke was carried out. Patients with diabetes mellitus and metabolic syndrome were excluded from the cohort. Serum cortisol and insulin were evaluated in 23 patients with stress-hyperglycemia within the first 48 h of acute non-diabetic stroke.

Results. A high incidence of hyperglycemia (75.3%) within the first 48 h was found in patients with acute non-diabetic stroke. Hyperinsulinemia (49.8 ± 7.2 μU/ml) and normal serum cortisol levels were determined in patients with a fatal stroke outcome. In patients with a favorable stroke outcome were determined hypercortisolemia (1015.4 ± 78.1 mmol/l) and normal serum insulin levels.

Conclusions. High glucose and insulin levels combined with normal serum cortisol levels are associated with a severe stroke and fatal outcome. Reactive increase of serum cortisol and glucose levels in combination with normal insulin levels is associated with a favorable stroke outcome and regression of neurological deficit (symptoms). Persistent hyperglycemia in acute stroke is a risk factor for fatal outcome (is a fatal outcome risk factor).

Key words: stroke, stress-induced hyperglycemia, cortisol, insulin.

For citation: Maksimova M.Yu., Stepanchenko O.A. Stress-induced hyperglycemia and clinical severity of stroke. Consilium Medicum. 2020 (22); 2: 19–23.
 DOI: 10.26442/20751753.2020.2.200032

Введение

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) широко освещены в клинической и экспериментальной неврологии. В клиническую неврологию вошли методы структурно-функциональной нейровизуализации, позволившие на качественно ином уровне проводить диагностику и определять тактику лечения при инсульте. Тем не менее инсульт продолжает оставаться одной из ведущих причин смертности, инвалидизации и социальной дезадаптации в индустриально развитых странах [1]. По данным Минздрава России, в 2016 г. в России цереброваскулярные заболевания были диагностированы 950,9 случая на 100 тыс. населения в возрасте 18 лет и старше, из них примерно у 1/4 – ишемический инсульт [2]. Кроме первичной профилактики, включающей социальные, бытовые и медицинские мероприятия, существенное влияние на прогноз инсульта оказывает правильно организованная система оказания специализированной неврологической помощи [1, 2].

На сегодняшний день ряд вопросов, касающихся патогенеза нарушений мозгового кровообращения, возникающих

при атеросклерозе и артериальной гипертензии, требует разрешения на основе дальнейшего углубленного изучения взаимодействия многообразных и разнонаправленных процессов, включающих метаболизм глюкозы [3].

У 43% больных с инсультом при поступлении в стационар выявляется повышенный уровень глюкозы в крови. Повышение уровня глюкозы в крови обнаруживается как у больных сахарным диабетом (СД), так и у больных без диабета в анамнезе [4].

Результаты проведенных исследований дают основание полагать, что гипергликемия связана с высоким уровнем летальности и тяжелой инвалидизации независимо от тяжести и типа инсульта [5–7], а также является предиктором неэффективности системного тромболизиса [7] и тромбэктомии [8].

Около 1/3 случаев гипергликемии в остром периоде инсульта являются проявлением глобальной стрессовой реакции в виде активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы с высвобождением кортизола и катехоламинов [9]. Выраженность нейрогормональных пе-

рестроек отражает тяжесть течения острого периода инсульта и имеет прогностическое значение [10].

В ряде экспериментов на животных показано, что гипергликемия активирует «глутаматный каскад» при высвобождении избыточного глутамата из пресинаптических окончаний ишемизированных нейронов в межклеточное пространство, приводит к высвобождению Ca^{2+} из внутриклеточного депо и усиливает окислительные процессы с накоплением свободнорадикальных соединений и метаболитов кислорода [11–13].

Стрессовая гипергликемия диагностируется при увеличении уровня глюкозы в крови натощак более 6,1 ммоль/л или после еды более 11 ммоль/л.

Мнение исследователей относительно прогноза и течения инсульта у больных с повышенным уровнем глюкозы в крови без СД довольно противоречиво.

По данным одних авторов, повышение уровня глюкозы в крови не отягощает прогноз и течение инсульта [14]. По другим данным, гипергликемия не только отрицательно влияет на течение инсульта, но и может привести к летальному исходу [15]. Установлено, что гипергликемия является предиктором ухудшения неврологического статуса и степени выраженности функциональных нарушений, а также летальности в течение первых 30 сут инсульта [16–18].

Имеются сообщения, что стрессовая гипергликемия является защитной реакцией организма с каскадом гормональных и метаболических нарушений в ответ на ОНМК. Получены экспериментальные данные об уменьшении объема инфаркта мозга при гипергликемии, на основании которых сделан вывод о благоприятном воздействии гипергликемии на течение ишемического инсульта [19]. Гипергликемия способствует компенсаторной гиперинсулинемии, роль которой в патогенезе ишемического инсульта до конца не выяснена.

Ряд исследователей придерживаются мнения, что уровень глюкозы в крови более 5,5 ммоль/л в остром периоде инсульта может приводить к интенсификации анаэробного метаболизма глюкозы с развитием лактацидоза [12]. При поиске других механизмов повреждения нейронов при инфарктах мозга было установлено, что при экспериментальном инфаркте гипергликемия активирует воспалительный каскад и экспрессию матриксных металлопротеиназ, вызывающих повреждение гематоэнцефалического барьера, отек и геморрагическое пропитывание ткани мозга [13]. Некоторые авторы отмечают, что при развитии стрессовой гипергликемии существенны объем повреждения ткани мозга и локализация очаговых изменений в подкорковых центрах вблизи гипоталамуса [20–22]. Причиной гипергликемии в остром периоде инсульта также могут быть нарушения углеводного обмена, не диагностированные ранее [23].

Наиболее оптимальным при инсульте является уровень глюкозы в крови от 5,8 до 6,1 ммоль/л. Для больных со стрессовой гипергликемией уровень глюкозы более 6,1 ммоль/л в первые 48 ч от начала инсульта является фактором неблагоприятного прогноза. Уровень глюкозы менее 5,8 ммоль/л является фактором, усугубляющим гипоперфузию ткани мозга [16].

Цель исследования – изучить особенности течения инсульта в зависимости от уровня гликемии и гормонального статуса у больных без СД.

Материалы и методы

В исследование были включены 73 больных с инсультом без СД, находившихся на лечении в нейрореанимационном отделении Городской клинической больницы им. С.И. Спасокукоцкого. В их числе 39 (53,4%) мужчин и 34 (46,6%) женщины. Средний возраст больных составил $66,6 \pm 9,2$ года.

В течение первых 6–12 ч с момента инсульта поступили 60,8% больных, в период от 12 до 24 ч – 39,2% больных. В исследование включались пациенты, не принимавшие

пищу по тем или иным причинам (плохое самочувствие, ощущение тошноты, рвота, общее тяжелое состояние, нарушения сознания) в течение 8–12 ч до госпитализации в стационар. Для уточнения этого факта специально опрашивались больные или родственники, сопровождающие их. Таким образом, первое определение глюкозы в плазме крови производилось натощак.

Уровень глюкозы в крови определяли глюкозооксидазным методом. Показатели углеводного обмена считали нормальными, если уровень глюкозы в цельной капиллярной крови составлял от 3,3 до 5,6 ммоль/л, в венозной крови – до 6,0 ммоль/л.

Первое исследование глюкозы в крови проводилось до начала терапии. При нормальном уровне гликемии повторные анализы выполняли на 2, 3, 5, 7, 10, 21-й день инсульта. При гипергликемии контроль уровня глюкозы в крови проводили каждые 3 ч в течение 24 ч.

Определение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) проводили иммунотурбометрическим методом с помощью набора «Диабет-тест» фирмы «Фосфорб» (Москва). Нарушений углеводного обмена в последние 2–3 мес у обследованных больных не выявлено, уровень HbA_{1c} у пациентов с гипергликемией находился в пределах нормальных значений и составил $5,2 \pm 0,6\%$.

Иммунореактивный инсулин и кортизол в крови определяли с использованием наборов фирмы «IMMUNOTECH» (Чехия): «Инсулин ИРМА»; «CORTISOL RIA kit». Нормальный уровень кортизола составляет от 150 до 774 ммоль/л, иммунореактивного инсулина – от 6 до 24 мкЕд/мл.

Уровень инсулина и кортизола в крови определяли у 23 больных с инсультом и гипергликемией, выявленной натощак через 48 ч с момента инсульта. Гормональное исследование не проводилось больным с метаболическим синдромом и впервые выявленным СД 2-го типа. Диагностическим критерием впервые выявленного СД у больных с гипергликемией в первые 48 ч инсульта считали уровень $\text{HbA}_{1c} > 6,5\%$.

Диагностика инсульта проводилась в соответствии с рекомендациями Международной классификации болезней 10-го пересмотра и основывалась на анализе клинических проявлений и данных методов нейровизуализации (рентгеновской компьютерной томографии – КТ и магнитно-резонансной томографии) или патоморфологического исследования при летальных исходах.

В 42 (57,5%) случаях выявлены инфаркты мозга в бассейне внутренней сонной артерии, в 31 (42,5%) случае – супратенториальные интрацеребральные гематомы.

При КТ супратенториальные интрацеребральные гематомы по объему классифицированы как небольшие (объемом менее 40 см³), большие (41–60 см³) и массивные (61 см³ и более).

При магнитно-резонансной томографии и КТ к обширным инфарктам относили инфаркты, распространяющиеся на весь бассейн передней и средней мозговых артерий. Большие инфаркты в системе внутренней сонной артерии локализовались в бассейне передней или средней мозговых артерий. К средним инфарктам относили инфаркты, возникшие в пределах бассейна отдельных ветвей мозговых артерий.

Тяжесть инсульта оценивалась в баллах по шкале инсульта Национальных институтов здоровья (NIHSS). Отсутствие неврологических нарушений по NIHSS оценивается как 0 баллов; от 3 до 8 баллов – неврологический дефицит определяется как легкой степени тяжести; от 9 до 12 баллов – средней степени тяжести; 13–15 баллов – тяжелый инсульт; 16–34 баллов – крайне тяжелый инсульт; 35 баллов и более – кома.

Для оценки функционального статуса больных использовался индекс Бартел. Колебания суммарного балла от 0 до 45 соответствуют тяжелой инвалидизации, от 50 до 70 баллов – умеренной инвалидизации, от 75 до 100 баллов – ми-

Таблица 1. Уровень инсулина, кортизола, глюкозы в крови в зависимости от течения инсульта

Течение инсульта	Инсулин, мкЕд/мл	Глюкоза, ммоль/л	Кортизол, ммоль/л
Прогрессирующее течение с летальным исходом (n=13)	49,8±7,2*	7,9±0,6	719,4±55,3
Благоприятное течение (n=10)	17,7±2,9	7,2±0,7	1015,4±78,1*

*p<0,05.

Таблица 2. Динамика уровня глюкозы плазмы крови в остром периоде инсульта у больных с летальным исходом

Сутки инсульта	Глюкоза, ммоль/л		
	Массивные и большие гематомы мозга (n=11)	Обширные инфаркты мозга с геморрагическим компонентом (n=9)	Большие инфаркты мозга без геморрагического компонента (n=16)
1	7,4±0,8**	6,3±0,6	5,8±0,5
2	8,5±0,8*	8,0±1,4**	6,8±0,4
3	7,4±0,6*	7,3±0,5**	6,6±0,4
4	6,3±0,8^	8,4±0,9**	7,2±0,7
5	8,0±0,6	8,1±0,5	7,8±2,3
6	7,7±0,6^	6,6±1,6	7,3±1,7
7	10,3±1,2**	5,2±0,8**	6,7±0,6
8	–	9,7±0,5**	8,4±0,3

*p<0,05 – уровень глюкозы в крови при гематомах мозга по сравнению с инфарктами мозга без геморрагического компонента; **p<0,05 – уровень глюкозы в крови при инфарктах мозга с геморрагическим компонентом по сравнению с инфарктами без геморрагического компонента; ^p<0,05 – уровень глюкозы крови при гематомах мозга по сравнению с инфарктами мозга с геморрагическим компонентом.

нимальному ограничению или сохранению неврологических функций.

Результаты

Большие инфаркты мозга, локализующиеся в бассейне средней мозговой артерии, обнаружены в 27 (81,8%) случаях, средние, расположенные в бассейне отдельных ветвей средней мозговой артерии, – в 6 (18,2%) случаях. Супратенториальные интрацеребральные гематомы мозга диагностированы у 31 (42,5%) больного. В 8 случаях гематомы сопровождались массивным прорывом крови в желудочки мозга, а также отеком мозга, дислокацией и сдавлением ствола мозга. Обширные инфаркты мозга с геморрагическим компонентом, занимающие весь бассейн передней и средней мозговых артерий, выявлены в 9 (12,3%) случаях.

Во всех случаях инсульта атеросклероз сочетался с артериальной гипертензией, длительность которой составляла 10 лет и более.

Согласно оценке по NIHSS, тяжелый инсульт диагностирован у 19 (26%) больных, средней степени тяжести – у 46 (63%), легкий – у 8 (11%).

В течение первых 6–24 ч инсульта у 36 (49,3%) больных отмечался повышенный уровень глюкозы в крови. Резко выраженная гипергликемия (более 9 ммоль/л) определялась у 8 (22,2%) больных, незначительно выраженная (от 5,5 до 6,0 ммоль/л) – у 4 (11,1%) больных. У 24 (66,7%) больных гипергликемия варьировала от 6,1 до 8,9 ммоль/л.

В период от 6 до 48 ч с момента инсульта реактивная гипергликемия выявлена у 55 (75,3%) больных без СД. Этот феномен расценивался нами как «гипергликемический пик вторых суток», наблюдаемый у больных как с исходно повышенной гликемией, так и с нормальным уровнем глюкозы в крови (p<0,05), обусловленный реактивным ответом организма на инсульт.

Гормональное исследование, включающее определение уровня инсулина, кортизола в крови, проводилось у 23 больных с гипергликемией, выявленной через 48 ч с момента инсульта.

Ишемический инсульт диагностировали в 10 случаях (7 мужчин и 3 женщины; средний возраст 61,4±6,2 года), среди которых летальный исход наступил в 5 случаях. Благоприятное течение ишемического инсульта наблюдалось в 5 случаях.

Гематомы супратенториальной локализации выявлены у 13 больных (6 мужчин и 7 женщин; средний возраст 57,8±4,8 года). Летальный исход отмечался в 8 случаях, тяжелая инвалидизация (индекс Бартел 45 баллов) – у одного больного, восстановление неврологических функций (индекс Бартел 81,7±6,5 балла) к 21-м суткам наблюдалось у 4 больных.

В группе больных с летальным исходом (n=13) определялись гиперинсулинемия (49,8±7,2 мкЕд/мл) в сочетании с нормальным уровнем кортизола в крови, в группе с благоприятным течением инсульта (n=10) – гиперкортизолемию (1015,4±78,1 ммоль/л) и нормальный уровень инсулина (табл. 1).

Статистические различия между умершими и выжившими больными являются достоверными (критерий Манна–Уитни, p<0,05).

Таким образом, прогрессирующее течение инсульта связано с гиперинсулинемией и нормальным уровнем кортизола в крови.

Резко выраженная гиперинсулинемия (53,03±8,6 мкЕд/мл) выявлена при массивных гематомах мозга. Наиболее высокий уровень гипергликемии обнаружен у больных с тяжелым течением геморрагического инсульта (7,2±0,4 ммоль/л) и обширными инфарктами мозга с геморрагическим компонентом (7,9±0,5 ммоль/л).

«Гипергликемический пик» через 48 ч с момента инсульта был наиболее выражен при гематомах и инфарктах мозга с геморрагическим компонентом (табл. 2). Резко повышенный уровень глюкозы в крови и быстрый летальный исход наиболее часто наблюдались при массивных и больших гематомах мозга.

Спустя 72 ч гипергликемия выявлена у 36 больных, что составляет 65,5% от всех случаев гипергликемии, определяемой через 48 ч с момента инсульта (n=55).

Стойкая гипергликемия в остром периоде инсульта наблюдалась у 11 больных с массивными и большими гематомами мозга, у 9 больных с обширными инфарктами с геморрагическим компонентом и 16 больных с большими инфарктами без геморрагического компонента.

При небольших гематомах мозга (n=4) уровень глюкозы в крови незначительно превышал нормальные показатели (5,7±0,2 ммоль/л). В этих случаях отмечался благоприятный прогноз с восстановлением неврологических функций (индекс Бартел 81,7±6,5 балла).

При больших инфарктах мозга ($n=27$) выявлялась умеренно выраженная гипергликемия – $6,1 \pm 0,3$ ммоль/л. Среди этих больных летальный исход отмечался в 16 (59,3%) случаях, благоприятное течение инсульта – в 11 (40,7%) случаях с различной степенью восстановления неврологических функций.

Уровень глюкозы в крови у больных со средними инфарктами мозга ($n=6$) соответствовал нормальным значениям. Все больные имели благоприятный функциональный прогноз.

Среди 55 больных с гипергликемией в первые 48 ч с момента инсульта у 17 (30,9%) отмечался постепенный регресс очаговых неврологических и общемозговых симптомов к 21-м суткам инсульта (уменьшение суммарного балла по NIHSS на $6,5 \pm 0,4$ балла).

У 31 больного с реактивной гипергликемией в 1-е сутки инсульта, резко выраженным «гипергликемическим пиком» через 48 ч с момента развития неврологических нарушений и стойкой или нарастающей гипергликемией наблюдалось прогрессирующее течение инсульта. Клиническая картина в этих случаях характеризовалась нарастанием общемозговой и очаговой неврологической симптоматики (увеличение суммарного балла по NIHSS на $6,2 \pm 0,2$ балла) с последующим летальным исходом.

Установлено, что при гипергликемии более 9 ммоль/л в 1-е сутки инсульта летальный исход отмечался у всех больных ($n=8$). Среди 24 больных с гипергликемией от 6,1 до 8,9 ммоль/л в 1-е сутки инсульта летальный исход наступил в 20 (83,3%) случаях. Неблагоприятный прогноз в группе пациентов с гипергликемией от 5,5 до 6,0 ммоль/л наблюдался в 3 случаях. Различия между числом выживших и умерших больных с разной степенью гипергликемии в первые 24 ч инсульта являются статистически значимыми (критерий Фишера, $p=0,004$).

Среди 37 больных с инсультом и нормальными показателями глюкозы крови в 1-е сутки инсульта в 19 (51,4%) случаях через 48 ч с момента инсульта наблюдался незначительно выраженный «гипергликемический пик». У 5 больных отмечались нарастание неврологической симптоматики, прогрессирующее течение инсульта и летальный исход. В 14 случаях наблюдалась тяжелая инвалидизация (индекс Бартел составил менее 45 баллов). У 18 (48,6%) больных с нормогликемией в 1-е сутки инсульта уровень глюкозы в крови во 2-е сутки оставался в пределах референсных значений. В неврологическом статусе в этих случаях определялся постепенный регресс неврологических нарушений (уменьшение суммарного балла по NIHSS на $4,8 \pm 0,5$ балла) с умеренной инвалидизацией (индекс Бартел составил от 50 до 70 баллов).

Обсуждение

Установлена высокая частота случаев гипергликемии (75,3%) в первые 48 ч инсульта у больных без СД. Колебания уровня глюкозы крови отмечались в течение острейшего периода инсульта, в дальнейшем при благоприятном течении инсульта наблюдалась постепенная нормализация гликемии. Это свидетельствует в пользу реактивного характера гипергликемии при инсульте.

Инсульт – критическое состояние с каскадом гормональных и метаболических изменений, которые могут сопровождаться нарушением углеводного обмена [5, 24]. В организме существует сложная система регуляции углеводного обмена, которая включает в себя эндокринную систему с нейрогуморальными и вегетативными центрами гипоталамуса [25].

При инсульте, как и при любых других стрессовых состояниях, повышается активность симпатической нервной системы, увеличивается выброс контринсулярных гормонов, что вызывает угнетение секреции инсулина и снижение чувствительности к нему периферических тканей. Это

приводит к усиленному гликогенолизу, глюконеогенезу, липолизу, вследствие чего развивается гипергликемия [26].

У пациентов с гипергликемией в 1-е сутки ($n=36$) в дальнейшем наблюдалось два варианта течения инсульта:

- 1-й вариант – тяжелое течение инсульта у 5 (13,9%) больных с гипергликемией в 1-е сутки характеризовалось значительными функциональными нарушениями;
- 2-й вариант – прогрессирующее течение с «гипергликемическим пиком» во 2-е сутки инсульта, в 31 (86,1%) случае – с гипергликемией в 1-е сутки. Динамика неврологических нарушений у этих больных характеризовалась нарастанием общемозговой и очаговой неврологической симптоматики (увеличение суммарного балла по NIHSS на $6,2 \pm 0,2$) с последующим летальным исходом.

Достоверных различий в степени выраженности гипергликемии в 1-е сутки у больных изучаемых групп не отмечено.

Проведенное гормональное исследование во 2-е сутки инсульта, когда регистрируется «гипергликемический пик», позволило выявить особенности «стрессовой» реакции нейроэндокринной системы в ответ на ОНМК.

Гипергликемия, гиперкортизолемиа и нормальный уровень иммунореактивного инсулина в крови выявляются у больных с благоприятным течением инсульта. Возможно, что в первые часы инсульта повышенное содержание глюкозы в крови (как первично адаптационная реакция) может оказывать нейропротекционный эффект за счет задержки энергозависимого ионного транспорта и снижения трансмембранного ионного градиента, в результате чего деполяризация нейронов замедляется и они сохраняют свою функциональную активность [19, 27].

Гипергликемия и отсутствие «стрессового» выброса кортизола в кровь выявлены при прогрессирующем течении инсульта с летальным исходом.

Выводы

Высокий уровень глюкозы и инсулина в сочетании с нормальным уровнем кортизола связаны с тяжелым течением инсульта и летальным исходом. Реактивное увеличение уровня кортизола и глюкозы в сочетании с нормальным уровнем инсулина характерны для благоприятного течения инсульта с регрессом неврологических нарушений. Стойкая гипергликемия в остром периоде инсульта является фактором риска развития летального исхода.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Литература/References

1. Пирадов М.А., Танашян М.М., Максимова М.Ю. Инсульт: современные технологии диагностики и лечения. Под ред. М.А.Пирадова, М.М.Танашян, М.Ю.Максимовой. 3-е изд., доп. и перераб. М.: МЕДпресс-информ, 2018. DOI: 10.24421/MP.2018.18.15909 [Piradov M.A., Tanashyan M.M., Maksimova M.Yu. Stroke: modern technologies for diagnosis and treatment. Ed. M.A.Piradov, M.M.Tanashyan, M.Yu.Maksimov. 3rd ed. Moscow: MEDpress-inform, 2018. DOI: 10.24421/MP.2018.18.15909 (in Russian).]
2. Скворцова В.И., Шетова И.М., Какорина Е.П. и др. Организация помощи пациентам с инсультом в России. Итоги 10 лет реализации Комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2018; 12 (3): 5–12. DOI: 10.25692/ACEN.2018.3.7 [Skvortsova V.I., Shetova I.M., Kakorina E.P. et al. Organizatsiya pomoshchi patsientam s insul'tom v Rossii. Itogi 10 let realizatsii Kompleksa meropriyatii po sovershenstvovaniyu meditsinskoi pomoshchi patsientam s ostrymi narusheniyami mozgovogo krovoobrashcheniya. Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi nevrologii. 2018; 12 (3): 5–12. DOI: 10.25692/ACEN.2018.3.7 (in Russian).]
3. Пирадов М.А., Максимова М.Ю., Танашян М.М. Инсульт: пошаговая инструкция. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. DOI: 10.33029/9704-4910-3-ins-2019-1-272 [Piradov M.A., Maksimova M.Yu., Tanashyan M.M. Stroke: step by step instructions. A guide for doctors. Moscow: GEOTAR-Media, 2019. DOI: 10.33029/9704-4910-3-ins-2019-1-272 (in Russian).]

4. Van Kooten F, Hoogerbrugge N, Naarding P, Koudstaal PJ. Hyperglycemia in the acute phase of stroke is not caused by stress. *Stroke* 1993; 24 (8): 1129–32. DOI: 10.1161/01.str.24.8.1129
5. Capes SE, Hunt D, Malmberg K et al. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 2001; 32 (10): 2426–32. DOI: 10.1161/hs1001.096194
6. Kes VB, Solter VV, Supanc V, Demarin V. Impact of hyperglycemia on ischemic stroke mortality in diabetic and non-diabetic patients. *Ann Saudi Med* 2007; 27 (5): 352–5. DOI: 10.5144/0256-4947.2007.352
7. Tziomalos K, Dimitriou P, Bouziana SD et al. Stress hyperglycemia and acute ischemic stroke in-hospital outcome. *Metabolism* 2017; 67: 99–105. DOI: 10.1016/j.metabol.2016.11.011
8. Vanacker P, Heldner MR, Seiffge D et al. ASTRAL-R score predicts non-revascularisation after intravenous thrombolysis in acute ischaemic stroke. *Thrombosis Haemostasis* 2015; 113 (5): 911–7. PMID: 25854290. DOI: <http://dx.doi.org/10.1160/TH14-06-0482>
9. Barth E, Albuszies G, Baumgart K et al. Glucose metabolism and catecholamines. *Crit Care Med* 2007; 35 (Suppl. 9): S508–18. DOI: 10.1097/01.CCM.0000278047.06965.20
10. Zhu B, Pan Y, Jing J et al. Stress Hyperglycemia and Outcome of Non-diabetic Patients After Acute Ischemic Stroke. *Front Neurol* 2019; 10: 1003. DOI: 10.3389/fneur.2019.01003
11. Kamada H, Yu F, Nito C, Chan PH. Influence of hyperglycemia on oxidative stress and matrix metalloproteinase-9 activation after focal cerebral ischemia/reperfusion in rats: relation to blood-brain barrier dysfunction. *Stroke* 2007; 38 (3): 1044–9. DOI: 10.1161/01.STR.0000258041.75739.cb
12. Tsuruta R, Fujita M, Ono T et al. Hyperglycemia enhances excessive superoxide anion radical generation, oxidative stress, early inflammation, and endothelial injury in forebrain ischemia/reperfusion rats. *Brain Res* 2010; 1309: 155–63. DOI: 10.1016/j.brainres.2009.10.065
13. Li WA, Moore-Langston S, Chakraborty T et al. Hyperglycemia in stroke and possible treatments. *Neurol Res* 2013; 35 (5): 479–91. DOI: 10.1179/1743132813Y.0000000209
14. Heiss WD, Kessler J, Karbe H et al. Cerebral glucose metabolism as a predictor of recovery from aphasia in ischemic stroke. *Arch Neurol* 1993; 50 (9): 958–64. DOI: 10.1001/archneur.1993.00540090059011
15. Douketis J. Review: stress hyperglycemia after ischemic stroke indicates a greater risk for death in patients without diabetes. *ACP J Club* 2002; 136 (3): 114. DOI: 10.7326/acpj-2002-136-3-114
16. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycaemia. *Lancet* 2009; 373: 1798–807. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60553-5
17. Ernaga Lorea A, Hernández Morhain MC, Ollero García-Agulló MD et al. Prognostic value of blood glucose in emergency room and glycosylated hemoglobin in patients who have suffered an acute cerebrovascular event. *Med Clin (Barc)* 2017; 149 (1): 17–23. DOI: 10.1016/j.medcli.2016.12.029
18. Talukder RK, Uddin MJ, Battacharjee M et al. Stress Hyperglycemia and Stroke Outcome in Patients with Acute Stroke. *Mymensingh Med J* 2018; 27 (4): 685–92. PMID: 30487481
19. Schurr A. Bench-to-bedside review: a possible resolution of the glucose paradox of cerebral ischemia. *Crit Care* 2002; 6 (4): 330–4. DOI: 10.1186/cc1520
20. Parsons MW, Barber PA, Desmond PM et al. Acute hyperglycemia adversely affects stroke outcome: a magnetic resonance imaging and spectroscopy study. *Ann Neurol* 2002; 52: 20–8. DOI: 10.1002/ana.10241
21. Baird TA, Parsons MW, Phan T et al. Persistent poststroke hyperglycemia is independently associated with infarct volume expansion and worse clinical outcome. *Stroke* 2003; 34: 2208–14. DOI: 10.1161/01.STR.0000085087.41330.FF
22. Allport LE, Butcher KS, Baird TA et al. Insular cortical ischemia is independently associated with acute stress hyperglycemia. *Stroke* 2004; 35 (8): 1886–91. DOI: 10.1161/01.STR.0000133687.33868.71
23. Su YW, Hsu CY, Guo YW, Chen HS. Usefulness of the plasma glucose concentration-to-HbA1c ratio in predicting clinical outcomes during acute illness with extreme hyperglycaemia. *Diabetes Metab* 2017; 43: 40–7. DOI: 10.1016/j.diabet.2016.07.036
24. Garg R, Chaudhuri A, Munschauer F, Dandona P. Hyperglycemia, insulin, and acute ischemic stroke: a mechanistic justification for a trial of insulin infusion therapy. *Stroke* 2006; 37 (1): 267–73. DOI: 10.1161/01.STR.0000195175.29487.30
25. Roh E, Song DK, Kim MS. Emerging role of the brain in the homeostatic regulation of energy and glucose metabolism. *Exp Mol Med* 2016; 48: e216. DOI: 10.1038/emm.2016.4
26. Wang YY, Lin SY, Chuang YH et al. Activation of hepatic inflammatory pathways by catecholamines is associated with hepatic insulin resistance in male ischemic stroke rats. *Endocrinology* 2014; 155 (4): 1235–46. DOI: 10.1210/en.2013-1593
27. Seo SY, Kim EY, Kim H, Gwag BJ. Neuroprotective effect of high glucose against NMDA, free radical, and oxygen-glucose deprivation through enhanced mitochondrial potentials. *J Neurosci* 1999; 19 (20): 8849–55. PMID: 10516304
28. Chen X, Liu Z, Miao J et al. High stress hyperglycemia ratio predicts poor outcome after mechanical thrombectomy for ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2019; 28: 1668–73. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.02.022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Максимова Марина Юрьевна – д-р мед. наук, проф. по специальности, рук. 2-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН, проф. каф. нервных болезней стоматологического фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: ncnmaximova@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7682-6672>

Степанченко Ольга Алексеевна – канд. мед. наук, доц. каф. нервных болезней стоматологического фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: olg.stepanchenko@yandex.ru

Marina Yu. Maksimova – D. Sci. (Med.), Prof., Research Center of Neurology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: ncnmaximova@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7682-6672>

OlgA A. Stepanchenko – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: olg.stepanchenko@yandex.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.02.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.03.2020

Перспективы применения медикаментозной терапии в нейрореабилитации

В.Н. Шишкова^{✉1,2}, А.Ю. Ременник¹, Е.И. Керимова¹, Л.И. Зотова¹, Н.Г. Малюкова¹

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. Изучение динамики концентрации молекул нейрональной адгезии (NCAM), нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) и антител к NR2-субъединице N-метил-D-аспартат (NMDA)-рецепторов у пациентов, перенесших первый ишемический инсульт, на фоне применения препарата Ипигрикс в дозе 60 мг/сут в дополнение к стандартному курсу нейрореабилитационных мероприятий.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 45 пациентов в возрасте от 60 до 85 лет на момент развития первого ишемического инсульта. Курс нейрореабилитационной терапии составил 21 день и включал базовую медикаментозную терапию, ежедневные индивидуальные и групповые занятия с логопедами и нейропсихологами, занятия лечебной физкультуры, массаж и физиопроцедуры. Пациенты были рандомизированы методом конвертов в 2 группы. Первую группу составили 30 пациентов, которым в программу нейрореабилитации был добавлен препарат Ипигрикс в дозе 20 мг 3 раза в день, длительность терапии составила 21 день. Во 2-ю группу вошли 15 пациентов, получавших нейрореабилитационную терапию, не включавшую препарат Ипигрикс. Определение NCAM, BDNF и антител к NR2-субъединице NMDA-рецепторов в плазме проводилось двукратно у каждого включенного в исследование пациента.

Результаты. В ходе нейрореабилитационного лечения в группе пациентов, получавших Ипигрикс в дозе 60 мг/сут, концентрация BDNF достоверно увеличилась в 1-й группе ($p=0,002$), в то время как во 2-й группе достоверных изменений выявлено не было. Изучение динамики концентрации (Δ) маркера нейротрофической функции BDNF составило в 1-й группе 2,1 (0,5; 2,5) нг/мл; во 2-й группе – -1,1 (-2,9; 0,6) нг/мл. Эти изменения носили достоверный характер ($p=0,003$). Концентрация NCAM достоверно уменьшилась в 1-й группе ($p=0,005$), в то время как во 2-й группе достоверных изменений выявлено не было. Изучение динамики концентрации (Δ) нейрональных молекул клеточной адгезии составило в 1-й группе -0,56 (-1,72; 0,06) нг/мл; во 2-й группе – 0,65 (-0,19; 3,00) нг/мл, данные изменения носили достоверный характер ($p=0,002$). В ходе настоящего исследования достоверных изменений в концентрации антител к NR2-субъединице NMDA-рецепторов в обеих группах отмечено не было.

Выводы. Применение препарата Ипигрикс в суточной дозе 60 мг в дополнение к стандартному курсу нейрореабилитационных мероприятий у пациентов, перенесших первый ишемический инсульт, приводит к достоверным изменениям маркеров нейропластичности, создавая возможность проводить более эффективное нейрореабилитационное лечение.

Ключевые слова: ишемический инсульт, нейрореабилитация, Ипигрикс, CNTF, BDNF.

Для цитирования: Шишкова В.Н., Ременник А.Ю., Керимова Е.И. и др. Перспективы применения медикаментозной терапии в нейрореабилитации. Consilium Medicum. 2020; 22 (2): 24–28. DOI: 10.26442/20751753.2020.2.200016

Original Article

Perspectives of pharmacological therapy use in neurorehabilitation

Veronika N. Shishkova^{✉1,2}, Alla Iu. Remennik¹, Elena I. Kerimova¹, Lubov I. Zotova¹, Natalia G. Maliukova¹

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

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

✉veronika-1306@mail.ru

Abstract

Aim. To study dynamics of neural cell adhesion molecules (NCAM), brain-derived neurotrophic factor (BDNF), and N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor NR2-subunit antibodies in patients after first ischemic stroke at the background of using medication Ipirox in dosage 60 mg per day in addition to standard neurorehabilitation complex.

Materials and methods. The study included 45 patients aged 60 to 85 years at the moment of first ischemic stroke. Neurorehabilitation complex was performed for 21 days and included background therapy, everyday individual and group sessions with speech pathologists and neuropsychologists, rehabilitation exercise therapy, massage therapy, and physiotherapeutic procedures. Patients were randomized in two groups using envelopes method. Group 1 included 30 patients for whom Ipirox in dosage 20 mg per day was added to standard neurorehabilitation complex, therapy duration was 21 days. Group 2 included 15 patients who received standard neurorehabilitation complex without Ipirox intake. In every patient included in the study NCAM, BDNF, and NMDA receptor NR2-subunit antibodies testing was performed twice.

Results. During neurorehabilitation treatment in group of patients receiving Ipirox in dosage 60 mg per day BDNF concentration increased significantly in group 1 ($p=0.002$), while in group 2 no significant changes were observed. Study of neurotrophic function marker BDNF concentration dynamics (Δ) showed 2.1 (0.5; 2.5) ng/ml in group 1; and -1.1 (-2.9; 0.6) ng/ml in group 2. These changes were considered significant ($p=0.003$). NCAM concentration significantly decreased in group 1 ($p=0.005$), while in group 2 no significant changes were observed. Study of neural cell adhesion molecules concentration dynamics (Δ) showed -0.56 (-1.72; 0.06) ng/ml in group 1, and – 0.65 (-0.19; 3.00) ng/ml in group 2, these changes were considered significant ($p=0.002$). In our study no significant changes in NMDA receptor NR2-subunit antibodies were observed in both groups.

Conclusions. Use of medication Ipirox in dosage 60 mg per day in addition to standard neurorehabilitation complex in patients after first ischemic stroke results in significant changes in neuroplasticity markers concentration that allows to perform more effective neurorehabilitation treatment.

Key words: ischemic stroke, neurorehabilitation, Ipirox, CNTF, BDNF.

For citation: Shishkova V.N., Remennik A.Iu., Kerimova E.I. et al. Perspectives of pharmacological therapy use in neurorehabilitation. Consilium Medicum. 2020; 22 (2): 24–28. DOI: 10.26442/20751753.2020.2.200016

На сегодняшний день инсульт остается одной из актуальнейших медицинских и социальных проблем, учитывая постоянное возрастание числа пораженных этим недугом людей во всем мире и Российской Федерации, особенно в среднем и молодом возрасте [1]. Осложнения и последствия инсульта таковы, что больше 1/2 выживших после него остаются инвалидами, теряют возможность двигаться, говорить, что, конечно, не может не отразиться в развитии проблем в повседневной жизни и социализации. Страдания пациентов, перенесших инсульт, частично пере-

ходят на плечи близких, снижая их трудовой потенциал, качество жизни и уровень благосостояния [1].

Безусловным успехом последних лет является развитие такого реабилитационного направления, как нейрореабилитация. Возможность максимально рано после инсульта активизировать пациента, еще находящегося в остром отделении или даже в реанимации, повышает шансы на более успешное восстановление. Сопровождение пациента бригадой специалистов разного профиля, в том числе и немедицинского (дефектологи, нейропсихологи, клинические психологи), на всех

дальнейших этапах нейрореабилитации, работа «до успеха», до получения желаемого результата, без перерывов – это залог эффективности данного направления [2, 3].

Учитывая, что время, прошедшее с момента инсульта, играет против пациента, особенно если это время без активных действий по восстановлению утраченных функций, а первым принципом нейрореабилитации является максимально раннее начало, то понятно, что оптимальным временным интервалом для начала занятий с пациентом будут первые несколько недель после инсульта [4]. Считается, что самым благоприятным временем для оптимального эффекта нейрореабилитации, при условии приложения всех возможных для конкретного случая сил и средств, являются первые 3 мес после развития острого состояния. Именно в этот момент в головном мозге происходят окончательные процессы организации места повреждения, а двигательные и чувствительные функции постепенно восстанавливаются благодаря нейропластическим процессам. Для того, чтобы восстановить речевую активность в полном объеме, а также достигнуть психологической и социальной адаптации, потребуется значительно больше времени. Сегодня в клинической практике возможно применение синергичных препаратов, которые могут помочь более быстро активировать и поддерживать процессы нейропластичности, тем самым улучшая восстановительный потенциал пациента. Изучены в клинических исследованиях у пациентов после инсульта следующие препараты: мемантин, нафтидидрофурил, церебролизин, ипидакрин и некоторые другие [5–7]. Препарат ипидакрин (Ипигрикс, «Гриндекс», Латвия) имеет два сочетающихся между собой и усиливающих друг друга механизма действия – ингибирование холинэстеразы и блокада калиевой проницаемости мембраны [8]. Поскольку нейромедиаторная система ацетилхолина исполняет ведущую роль в реализации высших психических функций, таких как память, внимание и обучение, то роль активатора ацетилхолинергической системы, каковым и является ипидакрин, для процессов восстановления может быть полезной. Однако, учитывая, что морфологическим субстратом нейрореабилитации является нейропластичность, желательно доказать подобную активность для всех препаратов, применяемых в нейрореабилитации [5, 8]. На сегодняшний день нейротрофическое влияние ипидакрин еще не было показано в клинических исследованиях.

Цель открытого контролируемого рандомизированного исследования, учитывая сказанное, – изучение в динамике изменений концентраций следующих факторов: молекул нейрональной адгезии, антител к NR2-субъединице N-метил-D-аспартат (NMDA)-рецепторов и нейротрофического фактора головного мозга, у пациентов, находящихся на нейрореабилитационном лечении, после первого ишемического инсульта, получающих препарат Ипигрикс в суточной дозе 60 мг, разделенной на три приема по 20 мг.

Материалы и методы

В исследование включены 45 пациентов, проходящих курс нейрореабилитационного лечения в стационарах Центра патологии речи и нейрореабилитации (Москва).

Критерии включения:

- Перенесенный первый ишемический инсульт в бассейне левой средней мозговой артерии.
- Подтверждение диагноза данными магнитно-резонансной (МРТ) и компьютерной томографии головного мозга, а также выписками из учреждений, где пациент находился в остром периоде инсульта (допускалось наличие признаков хронической ишемии головного мозга, указания о возможном перенесении транзиторных ишемических атак в прошлом).
- Сроки поступления пациента на нейрореабилитацию – в период от 1 мес до 1 года после развития первого инсульта.

Критерии исключения:

- Повторный инсульт или указание в анамнезе на ранее перенесенный инсульт.
- Локализация очага не в доминантном полушарии головного мозга.
- Геморрагический инсульт.
- Эпилептический синдром в анамнезе или структуре настоящего заболевания.
- Указание в анамнезе на злоупотребление алкоголем или наркотическими веществами.
- Ранее установленная непереносимость ипидакрин.

На протяжении всего периода нейрореабилитации все пациенты, включенные в исследование, были под наблюдением невролога и психиатра, также им выполнено обследование в объеме:

- Антропометрические измерения: масса тела, рост, расчет индекса массы тела, измерение объема бедер, объема талии.
- ЭКГ в 12 стандартных отведениях.
- Электроэнцефалограмма по стандартной методике.
- МРТ головного мозга.
- Двукратное исследование показателей: молекулы нейрональной адгезии, антитела к NR2-субъединице NMDA-рецепторов, нейротрофический фактор головного мозга.

Для оценки динамики когнитивных функций на фоне комплексного нейрореабилитационного лечения двукратно (в начале курса нейрореабилитации и по завершении) применяли следующие методики:

1. Монреальская шкала оценки когнитивных функций.
2. Шкала Л.И. Вассермана для оценки степени выраженности речевых нарушений у больных с локальными поражениями мозга.
3. Шкалы батареи нейропсихологического исследования А.Р. Лурия (1969 г.).

Все включенные в исследование пациенты были рандомизированы в две группы методом конвертов. Первую группу составили 30 пациентов, которым в программу нейрореабилитации был добавлен препарат Ипигрикс в дозе 20 мг 3 раза в день, длительность терапии составила 21 день. Во 2-ю группу вошли 15 пациентов, получавших нейрореабилитационную терапию, не включавшую препарат Ипигрикс.

Для всех включенных в исследование пациентов курс нейрореабилитационной терапии составил 21 день и включал базовую медикаментозную терапию всех основных имеющихся заболеваний, а также ежедневные индивидуальные и групповые занятия с логопедами и нейропсихологами, занятия лечебной физкультурой, массаж и физиопроцедуры.

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией, принятой в июне 1964 г. и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия). От каждого пациента получено информированное согласие.

Статистическая обработка полученных 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

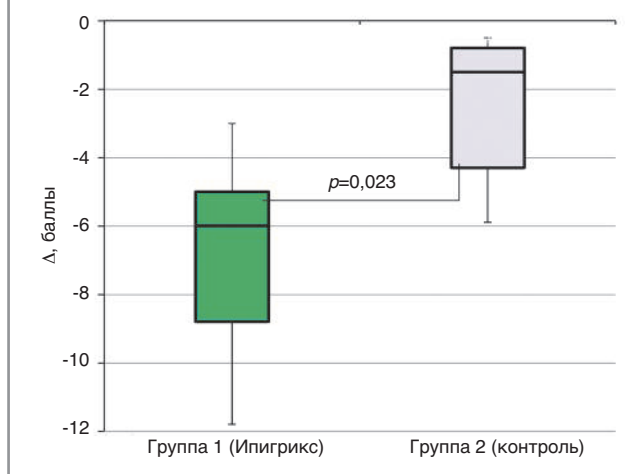
В исследовании приняли участие 45 больных (15 мужчин и 30 женщин), поступивших на нейрореабилитационное лечение в стационары московского Центра патологии речи и нейрореабилитации. Средний возраст пациентов в первой группе (Ипигрикс, $n=30$, женщин 17/0,57) составил 65 (58;71) лет, во второй группе (контроль, $n=15$, женщин 9/0,60) – 64 (61;69) года.

При нейропсихологическом тестировании пациентов в момент включения в исследование выявлено, что все паци-

Концентрация маркеров нейронального повреждения и восстановления (нг/мл)		
	Группа 1 (Ипигрикс)	Группа 2 (контроль)
<i>BDNF</i>		
до	21,3 (17,2; 23,8) ¹	19,1 (16,8; 20,6)
после	23,9 (19,0; 27,6) ^{1,2}	18,8 (14,9; 20,8) ²
<i>NR2</i>		
до	2,3 (1,4; 3,4)	2,7 (2,1; 3,3)
после	2,4 (1,5; 3,8)	2,9 (2,3; 3,0)
<i>NCAM-1</i>		
до	7,8 (6,6; 9,1) ³	7,9 (7,1; 9,0)
после	7,2 (6,1; 8,1) ^{3,4}	9,1 (7,4; 9,9) ⁴

Примечание: до – в начале исследования; после – окончание исследования; данные представлены в виде медианы, 25 и 75%, – Me (Q25; Q75); ¹ $p=0,002$; ² $p=0,004$; ³ $p=0,005$; ⁴ $p=0,023$.

Рис. 1. Сравнение динамики изменений по шкале Л.И. Вассермана между группами.



енты имели в когнитивном статусе симптомы нарушения фонового, регуляторного и операционального аспектов когнитивных функций. При этом наиболее выраженной когнитивной симптоматикой являлись речевые нарушения (синдромы афазий). Комплексный характер когнитивной симптоматики отражал специфику сосудистых поражений головного мозга.

На момент окончания наблюдения в обеих группах отмечена положительная динамика, однако улучшение значения показателей по всем тестам было выше в группе пациентов, получавших Ипигрикс (рис. 1–3). Подробное описание результатов терапии Ипигриксом на различные когнитивные показатели коллектив авторов дал в предыдущей публикации [9]. Однако для правильной интерпретации и понимания полученных результатов в изменении концентраций биохимических маркеров нейропластичности, мы считаем необходимым кратко повторить полученные нами результаты. Так, разность между начальным и конечным значением теста Вассермана (Δ) у пациентов в 1-й группе составила -6,0 (-8,8; -5,0), во 2-й группе – -1,5 (-4,3; -0,8), при $p=0,023$. Изменения, оцененные с помощью Монреальской шкалы оценки когнитивных функций, показали, что положительная динамика была отмечена также только в 1-й группе ($p<0,001$), улучшение значения теста МоСА (Δ) в 1-й группе составило 2,5 (1,0; 4,0), во 2-й группе – 1,0 (0; 2,0), при $p=0,034$. По итогам проведения нейропсихологического исследования по Шкале батареи нейропсихологического исследования А.Р. Лурия: исследование «неречевой» когнитивной симптоматики – динамического и кинестетического мануального праксиса, зрительного и слухового гнозиса, произвольного контроля за

Рис. 2. Сравнение динамики изменений по Монреальской шкале между группами.

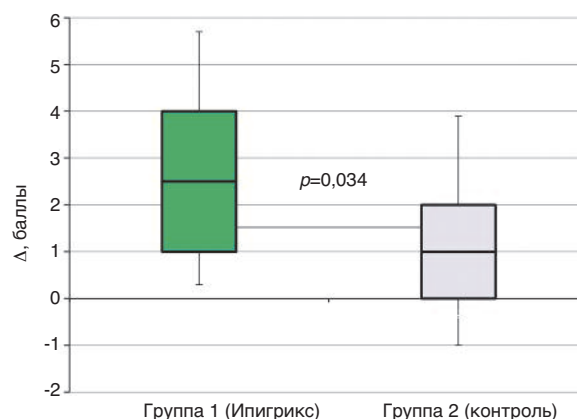
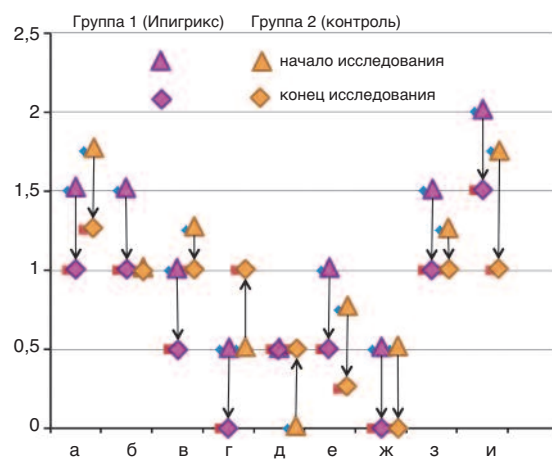
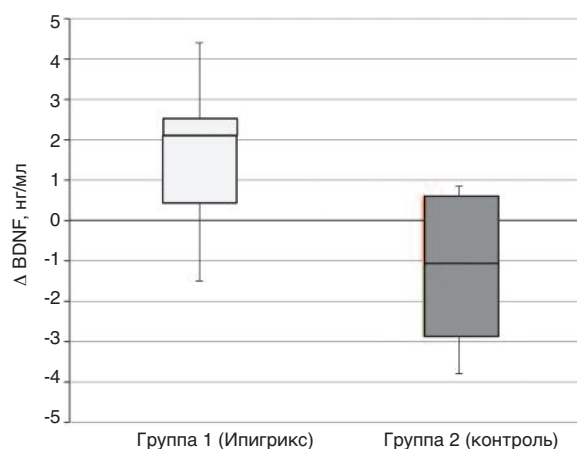


Рис. 3. Результаты исследований по батарее тестов А.Р. Лурия в двух группах.



Примечание: а – динамический праксис: двигательная программа; б – динамический праксис: графическая проба; в – кинестетический праксис; г – зрительный гнозис: опознание реалистических объектов; д – зрительный гнозис: опознание контурных объектов; е – слуховой гнозис: смысл шумов; ж – слуховой гнозис: оценка ритмов; з – произвольный контроль за деятельностью; и – фоновый компонент высших психических функций.

Рис. 4. Сравнение динамики концентрации BDNF между группами.



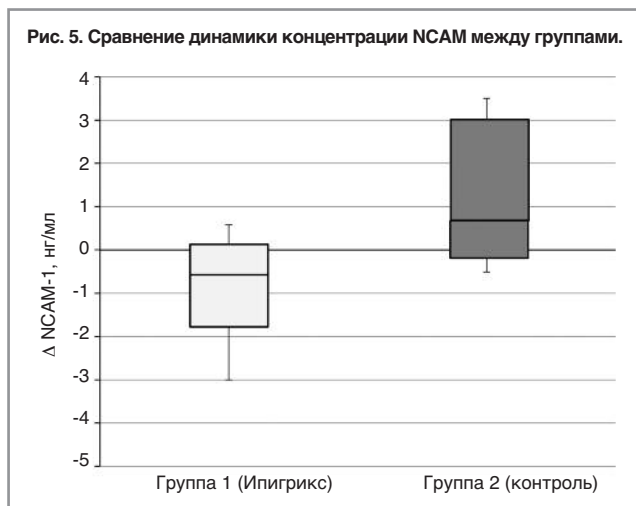
деятельностью (регуляторного компонента когнитивных функций), нейродинамики (фоновый компонента когнитивных функций) – выявлено значительное улучшение по большинству исследуемых параметров в 1-й группе. Таким обра-

зом, включение в нейрореабилитационную терапию препарата Ипигрикс в дозе 60 мг/сут в течение 21 дня привело к улучшению в динамике восстановления речи и других когнитивных функций у пациентов после первого ишемического инсульта.

Дополнительно к изучению клинических аспектов эффективности препарата Ипигрикс было проведено измерение параметров нейротрофического фактора головного мозга BDNF (Brain-derived neurotrophic factor), молекул нейрональной адгезии NCAM, а также антител к NR2-субъединице NMDA-рецепторов (см. таблицу). Как видно из представленных данных, концентрация BDNF достоверно увеличилась в 1-й группе ($p=0,002$), в то время как во 2-й группе достоверных изменений выявлено не было. Изучение динамики концентрации (Δ) маркера нейротрофической функции BDNF показало в 1-й группе 2,1 (0,5; 2,5) нг/мл, во 2-й группе изменение составило -1,1 (-2,9; 0,6) нг/мл, при $p=0,003$ (рис. 4). В исследованиях показано, что один из важнейших нейротрофических факторов – BDNF является важной сигнальной молекулой, участвующей в регуляции нейрогенеза, роста и выживаемости нейронов в центральной нервной системе (ЦНС) [8, 10]. Высокий уровень экспрессии гена BDNF обнаружен в области гиппокампа и коры головного мозга [11], что предполагает его максимальное воздействие в данных отделах ЦНС. Нейротрофический фактор головного мозга играет важную роль в коррекции неврологических функций при возникновении ишемических и нейродегенеративных заболеваний. Показано, что BDNF принимает участие в развитии защитных механизмов в нервной ткани при ишемическом повреждении [12]. Положительный терапевтический эффект препарата Ипигрикс у пациентов с постинсультными нарушениями можно также связать с активацией секреции собственного BDNF у пациентов, который отвечает за процессы восстановления после ишемического инсульта, травм или в результате нейродегенерации.

Взаимосвязь между нейронами в ЦНС происходит при помощи нейрональных молекул клеточной адгезии (neural cell adhesion molecule – NCAM), которые относятся к иммуноглобулиновому суперсемейству и осуществляют кальцийне-зависимую адгезию. NCAM вовлечен в межклеточную адгезию, рост аксонов, синаптическую пластичность, процессы обучения и памяти. Показано, что NCAM обладают Ca^{2+} -, Mg^{2+} -зависимой АТФазной активностью. Межклеточные взаимодействия, опосредуемые NCAM, в нейроонтогенезе и посттравматической регенерации обеспечивают выживание и миграцию нейронов, направленный рост нейритов, синаптогенез. Кинетика взаимодействия молекул NCAM зависит от количества молекул и степени их связывания с полисиаловой кислотой. Полисиаловая кислота удерживает воду и таким образом модулирует дистанцию между клетками. Высокий уровень полисиализированной формы NCAM выявлен в ходе нейрогенеза; в постнатальном периоде – при ишемии и травме мозга, может выступать как биологический маркер патологических состояний [13–15]. Предполагается также, что для некоторых NCAM-положительных лимфоцитов может происходить инфильтрация в ЦНС и вследствие этого – развитие патологических нарушений функции и структуры мозга [16]. После временной ишемии мозга количество клеток, экспрессирующих NCAM, увеличивается в гиппокампе [13]. Как видно из представленных в таблице данных, концентрация NCAM достоверно уменьшилась в 1-й группе ($p=0,005$), в то время как во 2-й группе достоверных изменений выявлено не было. Изучение динамики концентрации (Δ) нейрональных молекул клеточной адгезии NCAM составило в 1-й группе -0,56 (-1,72; 0,06) нг/мл; во 2-й группе изменение составило 0,65 (-0,19; 3,00) нг/мл, при $p=0,002$ (рис. 5). Таким образом, достоверное снижение уровня NCAM в группе пациентов, получавших препарат Ипигрикс в дозе 60 мг/сут, также может свидетельствовать об улучшении

Рис. 5. Сравнение динамики концентрации NCAM между группами.



состояния ЦНС и, возможно, об улучшении реабилитационного прогноза, что и было подтверждено клинически (тест Вассермана, МоСА-тест, батарея Лурии).

Одним из основных патофизиологических процессов в образовании ишемического повреждения головного мозга является развитие эксайтотоксичности, реализующейся через глутамат-кальциевый механизм [17]. Избыточное высвобождение глутамата, вызванное церебральной ишемией, приводит к гиперактивации NMDA-рецепторов, при этом структурные компоненты NMDA-рецепторов (N-концевые фрагменты NR2-субъединиц рецептора NMDA) попадают в кровоток, проходят сквозь нарушенный гематоэнцефалический барьер и активируют иммунную систему, вызывая образование антител к фрагменту NR2. Данные антитела могут определяться через 3–6 мес после перенесенного ишемического инсульта, а их присутствие или значительное увеличение концентрации в крови может предсказывать повышенный риск развития любого ишемического события в близком будущем [18]. В ходе настоящего исследования достоверных изменений в концентрации антител к NR2-субъединице NMDA-рецепторов в обеих группах отмечено не было (см. таблицу).

Таким образом, по результатам проведенного нами исследования, можно сделать вывод о достоверной связи между применением препарата ипидакрин (в суточной дозе 60 мг в дополнение к нейрореабилитационной терапии) с клиническим улучшением когнитивных функций, а также с улучшением нейротрофических функций головного мозга, подтвержденных следующими данными: достоверным возрастанием концентрации нейротрофического фактора головного мозга и снижением уровня молекул нейрональной адгезии у пациентов, перенесших первый ишемический инсульт.

Заключение

Результаты исследования свидетельствуют о полученном достоверном клиническом улучшении состояния пациентов после перенесенного первого ишемического инсульта

на фоне включения в курс нейрореабилитационного лечения препарата Ипигрикс в суточной дозе 60 мг на протяжении 21 дня, что также ассоциируется со значимым изменением концентрации нейротрофических факторов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

- Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий. Журн. неврологии и психиатрии. 2007; 8: 4–10. [Gusev E.I., Skvortsova V.I., Stakhovskaya L.V. Problema insul'ta v Rossiiskoi Federatsii: vremia aktivnykh sovmestnykh deistviy. Zhurn. neurologii i psikiatrii. 2007; 8: 4–10 (in Russian).]
- Скворцова В.И. Принципы ранней реабилитации больных с инсультом. Инсульт (Прил. к Журн. неврологии и психиатрии. 2002; 7: 28–33. [Skvortsova V.I. Printsipy rannei reabilitatsii bol'nykh s insul'tom. Insul't (Pril. k Zhurn. neurologii i psikiatrii. 2002; 7: 28–33 (in Russian).]
- Burns MS. Application of Neuroscience to Technology in Stroke Rehabilitation. Top Stroke Rehabil 2008; 15: 570–9.
- Кадыков А.С., Черникова Л.А., Шахпаронова В.Н. Реабилитация неврологических больных. М.: МЕДпресс-информ, 2008. [Kadykov A.S., Chernikova L.A., Shakhparonova V.N. Rehabilitation of neurological patients. Moscow: MEDpress-inform, 2008 (in Russian).]
- Шихова В.Н., Зотова Л.И., Маликова Н.Г. и др. Оценка влияния терапии церебролизин у пациентов с постинсультной афазией на уровень BDNF в зависимости от наличия или отсутствия нарушений углеводного обмена. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015; 5: 57–63. [Shishkova V.N., Zotova L.I., Maliukova N.G. et al. Otsenka vliyaniia terapii tserebroliizinom u patsientov s postinsul'tnoi afaziei na uroven' BDNF v zavisimosti ot nalichia ili otsutstviia narushenii uglevodnogo obmena. Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2015; 5: 57–63 (in Russian).]
- Шихова В.Н., Зотова Л.И., Кан Н.В. и др. Оценка эффективности нафтидрофурила в составе ранней комплексной реабилитации у пациентов с постинсультной афазией. Врач. 2017; 7: 47–50. [Shishkova V.N., Zotova L.I., Kan N.V. et al. Otsenka effektivnosti naftidrofurila v sostave rannei kompleksnoi reabilitatsii u patsientov s postinsul'tnoi afaziei. Vrach. 2017; 7: 47–50 (in Russian).]
- Лукьянук Е.В., Шклоцкий В.М., Маликова Н.Г. Опыт применения актинила мемантина в резидуальном периоде инсульта. Журн. неврологии и психиатрии. 2010; 12: 28–33. [Luk'ianuk E.V., Shklovskii V.M., Maliukova N.G. Opyt primeneniia aktinila memantina v rezidual'nom periode insul'ta. Zhurn. neurologii i psikiatrii. 2010; 12: 28–33 (in Russian).]
- Гомазков О.А. Нейротрофические и ростовые факторы мозга: регуляторная специфика и терапевтический потенциал. Успехи физиологических наук. 2005; 36 (2): 1–25. [Gomazkov O.A. Neurotroficheskie i rostovye faktory mozga: regulatoriia spetsifika i terapevicheskii potentsial. Uspekhi fiziologicheskikh nauk. 2005; 36 (2): 1–25 (in Russian).]
- Шихова В.Н., Зотова Л.И., Маликова Н.Г. и др. Новые возможности в медикаментозной терапии постинсультной афазии. Лечащий врач. 2019; 2: 64–9. [Shishkova V.N., Zotova L.I., Maliukova N.G. et al. Novye vozmozhnosti v medikamentoznoi terapii postinsul'tnoi afazii. Lechashchii vrach. 2019; 2: 64–9 (in Russian).]
- Катунина Е.А. Применение ипидакрина в восстановительном периоде ишемического инсульта. Рус. медицинский журн. 2008; 16 (12): 1–6. [Katunina E.A. Primenenie ipidakrina v vosstanovitel'nom periode ishemicheskogo insul'ta. Rus. meditsinskii zhurn. 2008; 16 (12): 1–6 (in Russian).]
- Гомазков О.А. Нейротрофические и ростовые факторы мозга: регуляторная специфика и терапевтический потенциал. В сб.: Успехи физиологических наук. 2005; 36 (2): 1–25. [Gomazkov O.A. Neurotroficheskie i rostovye faktory mozga: regulatoriia spetsifika i terapevicheskii potentsial. V sb.: Uspekhi fiziologicheskikh nauk. 2005; 36 (2): 1–25 (in Russian).]
- Fantacci C, Capozzi D, Ferrara P, Chiaretti A. Neuroprotective role of nerve growth factor in hypoxic-ischemic brain injury. Brain Sci 2013; 3 (3): 1013–22.
- Binder DK, Scharfman HE. Brain-derived neurotrophic factor. Growth Factors 2004; 22 (3): 123–31.
- Berezin V, Bock E, Poulsen FM. The neural cell adhesion molecule. Cur Opin Drug Dis Dev 2000; 3: 605–9.
- Fox GB, Kjoller C, Murphy KJ, Regan CM. The modulations of NCAM polysialylation state that follow transient global ischemia are brief on neurons but enduring on glia. J Neuropathol Exp Neurol 2001; 60 (2): 132–40.
- Hashiguchi T, Tara M, Niina K et al. Adult T-cell leukemia cells which express neural cell adhesion molecule (NCAM) and infiltrate into the central nervous system. Intern Med 2002; 41 (1): 34–8.
- Скоромец А.А., Дамбинова С.А., Дьяконов М.М. и др. Новые биомаркеры поражений мозга. Нейроиммунология. 2009; 7 (2): 18–23. [Skoromets A.A., Dambinova S.A., D'akonov M.M. et al. Novye biomarkery porazhenii mozga. Neuroimmunologia. 2009; 7 (2): 18–23 (in Russian).]
- Weissman JD, Khuntsev GA, Heath R, Dambinova SA. NR2 antibodies: risk assessment of transient ischemic attack (TIA)/stroke in patients with history of isolated and multiple cerebrovascular events. J Neurol Sci 2011; 300: 97–102.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Шихова 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

Ременник Алла Юрьевна – канд. мед. наук, зав. клинико-биохимической лаб. ГБУЗ ЦПРИН

Керимова Елен Ивановна – врач-лаборант клинико-биохимической лаб. ГБУЗ ЦПРИН

Зотова Любовь Ивановна – врач-невролог, зав. неврологическим стационаром ГБУЗ ЦПРИН

Маликова Наталья Георгиевна. – канд. психол. наук, зав. отд-нием клинической психологии 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

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

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

Lubov I. Zotova – laboratory assistant, Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation

Natalia G. Maliukova – Cand. Sci. (Psychol.), Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation

Патогенез сосудистых когнитивных нарушений. Программа нейрореабилитации

М.М. Щербакова✉

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

✉ mmsch@mail.ru

Аннотация

Когнитивные нарушения присущи значительной части пациентов, перенесших мозговой инсульт (до 76%). Без направленной реабилитации они имеют склонность к прогрессированию, что способствует повышению инвалидности среди взрослого, в том числе трудоспособного населения. Изучение патогенеза когнитивных нарушений сосудистой этиологии должно способствовать продумыванию эффективной методики реабилитации данной группы неврологических больных. В настоящее время представляется актуальным применение комплексного подхода в нейрореабилитационной программе, так как опытным путем (М.М. Щербакова, С.В. Котов, Клиника неврологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского») было доказано, что это позволяет повысить процент обратимости когнитивных нарушений.

Ключевые слова: сосудистые когнитивные нарушения, патогенез, программа нейрореабилитации.

Для цитирования: Щербакова М.М. Патогенез сосудистых когнитивных нарушений. Программа нейрореабилитации. Consilium Medicum. 2020; 22 (2): 29–34. DOI: 10.26442/20751753.2020.2.190714

Best Practice

Pathogenesis of vascular cognitive impairment. Neurorehabilitation program

Maria M. Scherbakova✉

Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

✉ mmsch@mail.ru

Abstract

Cognitive impairment is a significant percentage of patients who have had a stroke (up to 76%). Without directed rehabilitation, they tend to progress, which increases disability among adults, including the working-age population. The study of the pathogenesis of cognitive impairment of vascular etiology should help thinking through an effective method of rehabilitation of this group of neurological patients. At present, it seems relevant to use an integrated approach in a neurorehabilitation program, since it was experimentally (M.M. Shcherbakova, S.V. Kotov, Neurology department of Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia) that this allows increasing the percentage of reversibility of cognitive impairment.

Key words: vascular cognitive impairment, pathogenesis, neurorehabilitation program.

For citation: Scherbakova M.M. Pathogenesis of vascular cognitive impairment. Neurorehabilitation program. Consilium Medicum. 2020; 22 (2): 29–34. DOI: 10.26442/20751753.2020.2.190714

Материалы и методы

Краткая шкала оценки психического статуса (Mini Mental State Examination – MMSE), Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment – MoCA; перевод О.В. Посохина и А.Ю. Смирнова), Нейропсихологическая диагностика (Е.Д. Хомская, 1994); Нейропсихологическая диагностика. Классические стимульные материалы (Е.Ю. Балашова, 2009) [1–4].

Цели и задачи – описать патогенез когнитивной дисфункции у пациентов с последствиями локального нарушения мозгового кровообращения. Разработать реабилитационную программу и оценить ее валидность в клинике.

Литературный обзор

Когнитивные нарушения приводят к непродуктивным импульсивным действиям. Это отражается на ухудшении удержания вопроса какой-либо психической задачи, отсутствии понимания смысла и, как следствие, приводит к нарушению целенаправленной ориентировки в условиях задачи и плане решения, необходимых для реализации мыслительных операций. При этом у данных пациентов отсутствует мотивация сличения полученного результата с исходными условиями задачи, и вследствие этого нарушается критичность мышления [5].

Распространенность когнитивных нарушений очень высока. В зависимости от используемых критериев оценки частота глобальных когнитивных постинсультных нарушений колеблется от 12 до 57% [6, 7] либо варьирует в диапазоне от 17 до 76% [8].

О когнитивных расстройствах можно говорить только в тех случаях, когда заболевание приводит к снижению когнитивных способностей по сравнению с исходным уровнем [9]. Субъективное и/или объективно выявляемое ухудшение когнитивных функций влияет на эффективность обучения, профессиональной, социальной и бытовой деятельности [10]. Основным поводом для обращения к неврологу или психологу являются неспецифические жалобы пациентов на головную боль (60,3%), головокружение (36,6%), снижение концентрации внимания (32,9%), быструю утомляемость (42,5%), нарушения сна (54,1%), снижение работоспособности (64,7%), тревожность (33,5%). При активном расспросе более 2/3 (77,4%) пациентов указывают на снижение памяти [11].

Когнитивные, эмоциональные и поведенческие расстройства тесно взаимосвязаны. Нарушения когнитивных функций отражаются на эмоциональной сфере и поведении пациента [12]. Данное патологическое состояние проходит через ряд закономерных стадий и постепенно прогрессирует [13]. На ранних стадиях эмоциональные нарушения проявляются невротоподобным и астенодепрессивным синдромами. Наиболее часто наблюдаются маскированная (ларвированная) депрессия, проявляющаяся массой соматических жалоб [14]. Начальными проявлениями расстройств познавательной деятельности у пациентов с когнитивными нарушениями являются нарушения памяти, интеллектуальной деятельности и концентрации внимания. Нарушения памяти носят модально-неспецифический характер. Недостаточность концентрации внимания и сниже-

Когнитивные нарушения, спровоцированные сосудистой этиологией	
Клинические группы пациентов с когнитивными нарушениями, спровоцированными сосудистой этиологией	
1-я группа	2-я группа
Когнитивная дисфункция проявляется в нарушении подвижности психических процессов, снижении мнестической функции, произвольном внимании. Наблюдается нарушение концентрации внимания и трудности поддержания психической активности в течение 20–30 мин (истощение наступает через 5–10 мин). Этой группе больных характерна ригидность протекания психических процессов	Когнитивные нарушения проявляются в снижении критики, затруднениях формулирования мыслей и правильном изложении последовательности событий. У данной группы больных на фоне нарушения логического мышления, снижения работоспособности, колебания внимания, слабости мнестической функции отмечается изменение поведения. Нарушение поведения проявляется в снижении дистанции при общении с другими лицами, апатии, тревожно-фобических реакциях, агрессии

ние активности сочетаются с быстрой психической истощаемостью [15]. В более поздних стадиях на первый план выступают эмоциональное оскудение, сужение круга интересов, спонтанность и апатия [14].

Важно отметить, что нарушение мозгового кровообращения (мозговой инсульт) зачастую наблюдается у пациентов старше 60 лет, поэтому у данной группы больных чрезвычайно трудно провести грань между «нормальным старением» и ассоциированной с возрастом дегенеративной и цереброваскулярной патологией. Еще труднее практически исследовать «здоровых пожилых», так как нет ни одного метода, который позволял бы прижизненно исключить все возможные структурные и функциональные патологические изменения головного мозга. Жалобы когнитивного характера обычно связаны не с «нормальными» возрастными изменениями, а с началом нейродегенеративного процесса или ранними стадиями цереброваскулярного заболевания. Допускается возможность формирования легких когнитивных нарушений при «нормальном» старении, что требует дальнейших исследований [13].

Патогенез сосудистых когнитивных нарушений определяется двумя основными механизмами: 1) острыми нарушениями мозгового кровообращения; 2) хронической недостаточностью мозгового кровообращения [16]. Наряду с обозначенными причинами сосудистые когнитивные расстройства обусловлены дисциркуляторной энцефалопатией. Даже единичный лакунарный инфаркт может сыграть роль триггера, который переводит асимптомный дегенеративный процесс в симптомный [17]. Диагноз сосудистых когнитивных нарушений основывается на клинических, неврологических и нейропсихологических данных, результатах магнитно-резонансной или компьютерной томографии головного мозга [18]. Таким образом, причиной снижения когнитивных способностей является поражение головного мозга сосудистого, нейродегенеративного или смешанного генеза [19].

Клиническое течение сосудистых когнитивных нарушений варьируемо и может характеризоваться как продолжительными периодами прогрессирования когнитивного дефицита, так и длительными периодами стабилизации и даже обратного развития когнитивных нарушений [9].

В одних случаях клиническая картина сосудистых когнитивных нарушений характеризуется преобладанием в нейропсихологическом статусе нарушения управляющих лобных функций (планирование, контроль, внимание) в сочетании с очаговой неврологической симптоматикой [16, 20, 21].

В других случаях у больных с выраженными стойкими неврологическими симптомами (гипертензивным синдромом, вегетососудистыми нарушениями, стойким неврологическим симптомокомплексом) определяются преимущественное нарушение верхнестебельных структур и признаки вовлечения лимбико-диэнцефальных структур, заинтересованности передних медиобазальных отделов мозга. В данном случае отмечаются выраженные нарушения энергетического обеспечения высших психических функций и нарушения их регуляции [22].

В третьих случаях у больных с сочетанными окклюзирующими поражениями магистральных артерий головы нейропсихологический синдром представляет собой сочетание дисфункции разных областей полушарий головного мозга, чаще заднелобной, теменной и височной в разной степени выраженности. Синдромы имеют черты поражения обоих полушарий головного мозга [23].

Еще одна форма сосудистой мозговой недостаточности – дисциркуляторная энцефалопатия. Она возникает в результате поражения сосудов головного мозга атеросклеротическим процессом. Это приводит к диспропорции между потребностями и возможностями обеспечения ткани мозга полноценным кровоснабжением. У данной группы больных отмечается дефицитность зрительно-конструктивной деятельности и зрительно-пространственного гнозиса. Кроме того, наблюдается недостаточность динамической организации движений и действий (брадикинезия), инертность в интеллектуальных процессах, снижение объема памяти [24].

В целом, общими принципами ведения пациентов с когнитивными нарушениями являются определение этиопатогенетической причины, характера и выраженности имеющихся расстройств, уменьшение степени и предупреждение прогрессирования когнитивного дефицита, воздействие на сосудистые факторы риска и, таким образом, улучшение качества жизни этой категории больных [25].

Клинические наблюдения

В течение длительного промежутка времени (с 2013 по 2019 г.) в неврологической клинике ГБУЗ «МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» проводилось динамическое наблюдение больных с когнитивными нарушениями сосудистой этиологии [26]. Исследуемой группе больных оказывалась направленная психолого-педагогическая помощь. В результате динамического наблюдения мы смогли обнаружить, что вследствие системности и комплексности строения высших психических функций, а также сложности механизмов их регулирования у пациентов наблюдается множественная вариативность клинического проявления когнитивного дефицита. Пациенты лишь условно дифференцировались на две клинические группы:

- 1-я группа – больные с нарушением общего тонуса коры и снижением психической активности в целом;
- 2-я группа – больные с первичным угнетением управляющей лобной функции (см. таблицу).

Динамическое наблюдение показало, что в независимости от клинической группы когнитивные нарушения всегда приводили к снижению интеллекта. Важно отметить, что интеллект обобщает все познавательные психические процессы, а, следовательно, не является самостоятельной психической функцией. На основании данного заключения мы пришли к выводу, что реабилитация должна быть направлена на все психические процессы одновременно, т.е. необходим комплексный, системный подход. Рассмотрим программу когнитивной реабилитации, разработанную в ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» (М.М. Щербакова, С.В. Котов).

Программа когнитивной реабилитации

I. Подготовительный этап (физическая активность, клиническая диагностика и клиническая беседа).

II. Основной этап.

Память: ситуативная беседа; анкетные данные, запоминание 5 слов; ассоциативное запоминание (по аналогии с пиктограммой А.Р. Лурия); пересказ сатирических историй; пересказ рассказов через 24 ч после их предъявления с опорой на стандартные вопросы; символическая и ассоциативная память; зрительная память: запоминание сюжетных картинок; запоминание предметных картинок; запоминание геометрических фигур (абстрактное запоминание).

Внимание: поиск лишнего предмета; переключение внимания; концентрация и устойчивость внимания по методике Пьерона–Рюзера; распределение и концентрация внимания; поиск 10 отличий; поиск слов среди буквенного текста; ассоциативное внимание; логические задачи на внимание.

Волевые реакции: копирование узоров; изменение узоров; заполнение пробелов; поиск заданных символов из ряда предложенных.

Гнозис: восприятие контурных изображений; восприятие стилизованных картинок; восприятие недорисованных картинок; дифференциация наложенных изображений; зрительное восприятие и память; зрительно-пространственное восприятие; зрительный символический гнозис.

Счетные операции: дифференциация цифр (дифференциация арабских цифр и математических знаков, написанных разными шрифтами; дифференциации римских и арабских цифр); счет; решение математических примеров; решение математических задач.

Ориентировка во времени: расстановка времени на часах; определение поясного времени.

Праксис: показ по инструкции стандартных жестов; совершение серии движений по заданному плану; динамический праксис; реципрокная координация; графо-моторные навыки (копирование групп точек; копирование фигур; дорисовка элементов геометрических фигур); составление определенных двигательных схем по заданному плану; планирование и программирование своих действий.

Нейродинамические процессы: установление причинно-следственной связи событий; проговаривание скороговорок за 3 мин; восстановление возможности восприятия многоступенчатой речевой инструкции; выбор правильного значения; выбор правильного ответа из ряда предложенных вариантов; подбор слов с противоположным значением; подбор сложных аналогий; выстраивание семантических связей; формулирование ответов на вопросы, содержащие логико-грамматические обороты.

Интеллектуальная функция: установление причинно-следственной связи (выбор следствия какого-либо действия; установление причины действия); решение логических задач различной степени сложности; логические задачи для развития произвольного внимания; нахождение логических ошибок.

Восстановление логичности и целенаправленности суждений: интерпретация пословиц; составление развернутой фразы; дописывание предложений с целью структурирования речевого высказывания; составление истории по серии сюжетных картинок; толкование стойких речевых конструкций; дифференциация слов-омографов; соотнесение пословиц, метафор и фраз.

Абстрактное мышление: ситуативная абстракция; конкретизация абстрактного понятия; сравнение понятий.

Коммуникация (социальное взаимодействие): отработка жизненных ситуаций; диалоги.

Эмпатия.

Эмоционально-волевая сфера: определение эмоции по выражению лица; выражение чувств в различных жизненных ситуациях.

Преодоление депрессии: разбор юмористических описок и опечаток, выбор подписи к сюжетной картинке сатирического содержания, чтение сатирических отрывков из записных книжек И. Ильфа.

Социальная адаптация.

Когнитивный тренинг (обобщение)

Нейродинамические процессы

Рекомендуется физическая активность больного. Данная работа должна способствовать ускорению протекания психических процессов, так как корковый тонус продуцируется постоянным тонизирующим влиянием со стороны ретикулярной формации ствола мозга.

Все задания должны выполняться в строго ограниченном лимите времени.

Процедура: предлагаем больному задание, ограничиваем его выполнение заданным промежутком времени – 3–4 мин. По истечении данного времени мы сами озвучиваем правильный ответ и предлагаем больному перейти к выполнению следующего задания.

1. Установление причинно-следственной связи событий.

Проводится по стандартной схеме. Темп задаваемых вопросов нормальный либо ускоренный.

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

Болит голова / принимаете обезболивающее средство / в результате...

Хочется пить / выпиваете воду / в результате...

Хочется есть / принимаете пищу / в результате...

2. Проговаривание скороговорок за 3 мин.

3. Пересказ сатирических историй.

Проводится по стандартной схеме.

А. Однажды Вуди Аллена спросили:

– А что бы вы хотели, чтобы люди говорили о вас через 100 лет?

Известный режиссер и актер, которому тогда было 60 лет, ответил:

– Я хотел бы, чтобы они сказали: «А он неплохо выглядит для своего возраста!»

Б. Фаина Георгиевна Раневская в беседе с грузинским народным композитором Вано Ильичем Мурадели заметила:

– А ведь вы, Вано, не композитор!

Мурадели обиделся:

– Это почему же я не композитор?

– Да потому, что у вас фамилия такая. Вместо «ми» – у вас «му», вместо «ре» – «ра», вместо «до» – «де», а вместо «ля» – «ли». Вы же, Вано, в ноты не попадаете!..

4. Выбор правильного ответа из ряда предложенных вариантов.

Процедура: предлагаем больному ответить на поставленный вопрос, выбрав ответ из ряда предложенных вариантов.

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

Две	Четыре	Шесть
-----	--------	-------

Сколько лап у двуглавого орла?

Ноль	Одна	Три
------	------	-----

Сколько звезд на российском флаге?

Двое	Пятеро	Семеро
------	--------	--------

Сколько одного не ждут?

5. Посмотреть на слоги, перевернуть лист бумаги, написать полные слова.

Инструкция: «Ваша задача – посмотреть на слоги, мысленно составить из них слова, перевернуть лист бумаги и написать те слова, которые вы запомнили».

Пре (тель, да, ва, по) Пол (ник, ков)
 Нас (ник, лед) Де (тат, пу)
 Про (мист, грам) Ин (нер, же)
 Про (дист, па, ган) Жур (лист, на)

Логическое мышление

1. Формулирование ответов на вопросы, содержащие логико-грамматические обороты.

Процедура проведения стандартная.

- Мальчик уступил место бабушке. Кто уступил? Кому уступили?
- Магазин находится на соседней улице от нашего дома. Где находится магазин?
- Кошка больше собаки. Кто меньше?

2. Решение логических задач.

Процедура проведения стандартная.

А. Благоустройство города. На улицах города проводился опрос населения. Спрашивали, как лучше благоустроить данный город. Профессор Крюков глубоко задумался над смыслом заданного ему вопроса, после чего дал развернутый ответ. Студент Иванов только что сдавал экзамен по математическому анализу, поэтому данный вопрос поставил его в тупик. Безработный Сундуков отреагировал на вопрос с присущим ему безразличием.

Подпишите фамилию каждого из героев на представленных ниже картинках.



Б. Образование. Все сотрудники ООО «РОСКОНСАЛ-ДИНГ» имеют высшее юридическое образование. В.В. Петров – сотрудник этого учреждения. Вопрос: какое образование у В.В. Петрова?

В. Бутерброды. Сколько бутербродов можно съесть натошак? Варианты: ни одного, один, три?

Г. Остановки автобуса. На конечной остановке в автобус сели четырнадцать мужчин и две женщины. На первой остановке сошли двое мужчин и вошли две женщины. На следующей остановке вышли все мужчины, а на следующей вошли пять женщин. Проехав около половины километра, автобус остановился, и в него вошел мужчина. Сколько было остановок на пути следования автобуса?

Шесть остановок	Пять остановок	Четыре остановки
-----------------	----------------	------------------

3. Дописывание предложений с целью структурирования речевого высказывания.

Процедура: больному предлагаются незавершенные сложноподчиненные предложения. Задача – закончить каждое предложение, соблюдая причинно-следственную связь событий.

Инструкция: «Закончите фразы».

Не стал отвечать на вопрос, потому что
 Вышел на прогулку, несмотря на то что
 Если мне все-таки сделают замечание, то
 Муж и жена продолжали ссориться, несмотря на то что

4. Сравнение понятий.

Процедура: больному предлагаются пары слов, объединенные каким-либо общим смыслом. Задача – выявить между ними отличия.

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

Дождь – снег; поезд – самолет; обман – ошибка; волк – заяц; очки – лупа.

Праксис

1. Показ по инструкции стандартных жестов.

Процедура проведения стандартная. Дополнительной инструкции не требуется.

Покажите кулак. Погрозите указательным пальцем. Покажите жестом, что у вас все здорово! Покажите жестом, что вы куда-то опаздываете. Покажите жестом, что вы устали. Покажите, что вы с чем-то согласны. Покажите, что вы с чем-то не согласны. Покажите, что хотите спать. Покажите жестом, что вы хотите кого-то обнять.

2. Совершение серии движений по заданному плану.

План выстраивается больным самостоятельно, либо его предлагает специалист.

Например: пойти на кухню – взять стакан – налить минеральной воды – принести стакан в комнату – поставить на письменный стол справа от книги.

3. Динамический праксис.

Инструкция: «Воспроизведите движения по заданной схеме. Повторите серию 5 раз».



Кулак–ребро–ладонь

4. Реципрокная координация.

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



1. Кулак–ладонь

2. Ладонь–кулак

Оперативная память

1. Запоминание 5 слов.

Процедура: зачитываем больному серию из 5 слов, просим их запомнить и повторить. При этом мы специально делаем перерыв (задаем ситуативные вопросы и т.п.), прежде чем больной воспроизведет данные слова.

Инструкция: «Послушайте слова и повторите их».

Слова:

- машина, дорога, дождь, зонт, капюшон;
- телефон, звонок, сосед, встреча, выходной;
- солнце, погода, ветер, новости, прогноз;
- гости, прогулка, вечер, встреча, дорога.

2. Ассоциативное запоминание (по аналогии с пиктограммой А.Р. Лурия).

Инструкция: «Я вам даю лист бумаги. На этой бумаге нельзя писать слов и букв. Я буду называть слова и целые выражения, которые вы должны будете запомнить. Для того чтобы было легче запомнить, вы должны придумать какой-либо знак/символ».

А. Веселый праздник. Проливной дождь. Тяжелая работа. Вкусный ужин. Смелый поступок.

Б. Счастье. Болезнь. Чудесное лекарство. Дружба. Вредный человек.

3. Пересказ сатирических историй.

Процедура: зачитываем больному сатирическую историю. Задача больного – пересказать данный текст.

Инструкция 1: «Сейчас я вам прочитаю рассказ. Слушайте внимательно».

Инструкция 2: «Перескажите рассказ».

А. Английский писатель Честертон предпочитал не расставаться со своим фокстерьером и однажды взял собаку в кино. Одна пожилая леди, желая уязвить писателя, сострила:

– Мне кажется, ваш пес наслаждается фильмом больше, чем вы!

– И это странно, сударыня, – с живостью ответил Честертон, – потому что роман, по которому снят фильм, ему совершенно не понравился, он его порвал!

Б. Французский писатель Анатоль Франс принимал как-то на работу машинистку. Писатель спросил девушку:

– Я слышал, вы неплохо стенографируете?

– Да, сто тридцать слов в минуту...

– Сто тридцать слов в минуту?! Но, дорогая, где я их вам возьму?

4. Зрительная память – запоминание сюжетных и предметных картинок.

Процедура: показываем больному 6 сюжетных/предметных картинок, просим внимательно рассмотреть в течение 3–5 мин, затем закрываем картинки и просим назвать: 1) какие действия выполняли герои; 2) какие предметы были изображены на данных картинках.

Внимание

1. Поиск лишнего предмета.

Процедура: больному предлагаются четыре картинки, три из которых можно объединить по какому-либо параметру, а четвертая отличается от остальных. Задача больного – определить лишний предмет из ряда предложенных картинок.

Инструкция: «Посмотрите на картинки. Найдите лишний предмет».



2. Переключение внимания.

Процедура: больному предъявляется таблица №1, на которой в свободном порядке расположены цифры, и таблица №2 с пустыми клетками. Задача – в таблице №2 расставить в возрастающем порядке числа, расположенные в таблице №1.

Таблица №1

7	12	27	19
25	4	52	67
17	48	83	99
14	33	91	16
5	8	11	2

Таблица №2

3. Концентрация и устойчивость внимания по методике Пьерона–Рузера.

Процедура проведения стандартная. Больному предъявляется образец, в котором даны цифры (от 1 до 9) и специальные символы, с помощью которых можно закодировать данные цифры. Задача – закодировать другие таблицы в соответствии с образцом.

Инструкция: «Закодируйте таблицу, расставив в ней знаки по образцу».

Образец

1	2	3	4	5	6	7	8	9
•	∨	⊕	⊂	⊥	⊃	⊂	•	⊂

2	1	4	6	3	5	2	1	3	4	2	1	3	1	2	3	1	4	2	6	3	1	2	5	1	6

4. Поиск слов среди буквенного текста.

Процедура: больному предъявляется буквенный текст, внутри которого зашифрованы полные слова. Задача – найти эти слова.

Инструкция: «Среди буквенного текста вставлены слова. Вы должны подчеркнуть слова».

БРДОМСВКУХНЯТПРАБОТАЧЛЧСОСЕДБРБ
УЛИЦАПРПМАШИНАКРКРЕСЛОДВДЕНЬ
ЩШПИОНКРПОЛИЦЕЙСКИЙДВЗАКОНШ
ДТЕАТРЛРМУЗЕЙДЛШМАГАЗИНЛОКИНО

Заключение

Учет комплексного подхода в реабилитационной программе позволил повысить процент обратимости когнитивных нарушений до 76–83% (при легкой и умеренной степени тяжести). Следовательно, в результате проведенного исследования нам удалось определить, что интеллектуальная деятельность обеспечивается всеми структурами головного мозга одновременно. Поэтому ключевая задача реабилитации когнитивных нарушений – нормализация согласованной работы всех компонентов интеллектуальной (психической) деятельности. Таким образом, достигается направленное поведение пациента в любой жизненной ситуации, требующей немедленного принятия и правильного реагирования на происходящие изменения за счет имеющегося опыта (знаний) и способности к его дальнейшему приобретению и применению на практике.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatric Research 1975; 12 (3): 189–98.
- Nasreddine Z et al. Montreal Cognitive Assessment (MoCA). 2004. www.mocatest.org
- Хомская Е.Д. Нейропсихологическая диагностика. Часть II. Альбом. М.: Институт общегуманитарных исследований, 2004.

[Khomskaia E.D. Neiropsikhologicheskaya diagnostika. Chast' II. Al'bom. Moscow: Institut obshchegumanitarnykh issledovaniy, 2004 (in Russian).]

4. Балашова Е.Ю. Методы нейропсихологической диагностики. Классические стимульные материалы. Хрестоматия. М., 2009.
[Balashova E.Yu. Metody neiropsikologicheskoi diagnostiki. Klassicheskie stimul'nye materialy. Khrestomatia. Moscow, 2009 (in Russian).]
5. Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга. М., 2008.
[Luria A.R. Higher cortical functions of man and their disorders in local brain lesions. Moscow, 2008 (in Russian).]
6. Patel MD, Coshall C, Rudd AG et al. Cognitive impairment after stroke: clinical determinants and its association with long-term stroke outcomes. J Am Geriatr Soc. 2002; 50: 700–6.
7. Simmons-Mackie N, Damico JS. Engagement in group therapy for aphasia. Speech Lang 2009; 30 (1): 18–26.
8. Brainin M. Cognitive deterioration following stroke: a growing, heavy burden for patients, families, and society. В кн.: Материалы конгресса, посвященного Всемирному дню инсульта. Под ред. Е.И.Гусева. М.: Бук-Веди, 2017.
[Brainin M. Cognitive deterioration following stroke: a growing, heavy burden for patients, families, and society. In: World stroke day. Articles. Ed: E.I.Gusev. Moscow: Buki-Vedi, 2017 (in Russian).]
9. Путилина М.В. Когнитивные расстройства при цереброваскулярной патологии. Руководство для врачей. М., 2011; с. 145.
[Putilina M.V. Cognitive disorders in cerebrovascular pathology. A guide for physicians. Moscow, 2011; p. 145 (in Russian).]
10. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. Неврол. журн. 2006; 11 (Прил. 1): 4–12.
[Iakhno N.N. Kognitivnye rasstroistva v neurologicheskoi klinike. Nevrol. zhurn. 2006; 11 (Suppl. 1): 4–12 (in Russian).]
11. Воробьева О.В., Сизова Ж.М., Богатырева Л.М. Сравнительное исследование стратегий фармакологической коррекции умеренных когнитивных нарушений у больных, страдающих артериальной гипертензией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019; 11 (2): 52–9.
[Vorob'eva O.V., Sizova Zh.M., Bogatyreva L.M. Sravnitel'noe issledovanie strategii farmakologicheskoi korektsii umerennykh kognitivnykh narushenii u bo'nykh, stradaushchikh arterial'noi gipertenziei. Nevrologia, neiropsikhiatriia, psikhosomatika. 2019; 11 (2): 52–9 (in Russian).]
12. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и др. Деменции. Руководство для врачей. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2011.
[Iakhno N.N., Zakharov V.V., Lokshina A.B. et al. A guide for physicians. Ed. 3rd. Moscow: Medpress-inform, 2011 (in Russian).]
13. Захаров В.В. Эволюция когнитивного дефицита: легкие и умеренные когнитивные нарушения. Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика. 2012; 2: 16–21.
[Zakharov V.V. Evoliutsiia kognitivnogo defitsita: legkie i umerennye kognitivnye narusheniia. Nevrologia, neiropsikhiatriia i psikhosomatika. 2012; 2: 16–21 (in Russian).]
14. Кадыков А.С., Черникова Л.А., Шахпаронова Н.В. Реабилитация неврологических больных. М.: МЕДпресс-информ, 2009.
[Kadykov A.S., Chernikova L.A., Shakhparonova N.V. Rehabilitation of neurological patients. Moscow: MEDpress-inform, 2009 (in Russian).]
15. Соловьева Э.Ю. Лечение когнитивных расстройств у больных с хронической ишемией мозга. Неврология и Ревматология (Прил. к журн. Consilium Medicum). 2017; 19 (2.2): 7–12.
[Soloveva E.Yu. Treatment of cognitive disorders in patients with chronic cerebral ischemia. Neurology and Rheumatology (Suppl. Consilium Medicum). 2017; 19 (2.2): 7–12 (in Russian).]
16. Вахнина Н.В. Когнитивные нарушения и их лечение у больных с артериальной гипертензией. 2015. <http://www.remedium.ru/doctor/psychiatry/detail.php?ID=66106>
[Vakhnina N.V. Cognitive disorders and their treatment in patients with hypertension. 2015. <http://www.remedium.ru/doctor/psychiatry/detail.php?ID=66106> (in Russian).]
17. Мхитарян Э.А., Преображенская И.С. Болезнь Альцгеймера и цереброваскулярные расстройства. Неврол. журн. (Приложение). 2006; 1: 4–12.
[Mkhitarian E.A., Preobrazhenskaya I.S. Bolezni' Al'tsgeimera i tserebrovaskuliarnye rasstroistva. Nevrol. zhurn. (Prilozhenie). 2006; 1: 4–12 (in Russian).]
18. Вахнина Н.В. Сосудистые когнитивные нарушения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014; 6 (1): 74–9.
[Vakhnina N.V. Sosudistye kognitivnye narusheniia. Nevrologia, neiropsikhiatriia, psikhosomatika. 2014; 6 (1): 74–9 (in Russian).]
19. Cordonnier C, Leys D, Dumont F et al. What are the causes of preexisting dementia in patients with intracerebral hemorrhages? Brain 2010; 133: 3281–9.
20. Парфенов В.А., Старчина Ю.А. Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией и их лечение. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2011; 1: 27–33.
[Parfenov V.A., Starchina Yu.A. Kognitivnye narusheniia u patsientov s arterial'noi gipertenziei i ikh lechenie. Nevrologia, neiropsikhiatriia, psikhosomatika. 2011; 1: 27–33 (in Russian).]
21. Старчина Ю.А., Парфенов В.А., Чазова И.Е. и др. Когнитивные расстройства у пациентов с артериальной гипертензией. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2008; 4: 19–23.
[Starchina Yu.A., Parfenov V.A., Chazova I.E. et al. Kognitivnye rasstroistva u patsientov s arterial'noi gipertenziei. Zhurn. nevrologii i psikhiatrii im. S.S.Korsakova. 2008; 4: 19–23 (in Russian).]
22. Привалова Н.Н. Структура и динамика нейропсихологических синдромов у больных с сотрясанием мозга. В кн.: Нейропсихология сегодня. Под ред. Е.Д. Хомской. М.: МГУ, 1995.
[Privalova N.N. Structure and dynamics of neuropsychological syndromes in patients with concussion. In: Neuropsychology today. Ed: E.D.Khomskaia. Moscow: MGU, 1995 (in Russian).]
23. Буклина С.Б. Клинические и нейропсихологические аспекты атеросклеротических поражений магистральных артерий мозга. В кн.: Нейропсихология сегодня. Под ред. Е.Д. Хомской. М.: МГУ, 1995; с. 122–33.
[Buklina S.B. Clinical and neuropsychological aspects of atherosclerotic lesions of the main arteries of the brain. In: Neuropsychology today. Ed: E.D.Khomskaia. Moscow: MGU, 1995; p. 122–33 (in Russian).]
24. Постнов В.Г. Нейропсихологические синдромы при дисциркуляторной энцефалопатии. В кн.: Нейропсихология сегодня. Под ред. Е.Д.Хомской. М.: МГУ, 1995; с. 149–53.
[Postnov V.G. Neuropsychological syndromes in dyscirculatory encephalopathy. In: Neuropsychology today. Ed: E.D.Khomskaia. Moscow: MGU, 1995; p. 149–53 (in Russian).]
25. Екушева Е.В. Когнитивные нарушения – актуальная междисциплинарная проблема. Рус. мед. журн. 2018; 12 (1): 32–7.
[Ekusheva E.V. Kognitivnye narusheniia – aktual'naia mezhdistitsiplinarnaia problema. Rus. med. zhurn. 2018; 12 (1): 32–7 (in Russian).]
26. Щербакова М.М. Патогенез когнитивных нарушений: психологический анализ специфики проявления когнитивной дисфункции у разных групп неврологических больных. Неврология и Ревматология (Прил. к журн. Consilium Medicum). 2018; 1: 41–6.
[Scherbakova M.M. Pathogenesis disorders of cognitive: psychological analysis of the specific manifestation of cognitive dysfunction in different groups of neurological patients. Neurology and Rheumatology (Suppl. Consilium Medicum). 2018; 1: 41–6 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Щербакова Мария Михайловна – канд. мед. наук, логопед-афазиолог, специальный психолог, Клиника неврологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». E-mail: mmsch@mail.ru

Maria M. Scherbakova – Cand. Sci. (Med.), Vladimirskiy Moscow Regional Clinical Institute, E-mail: mmsch@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.07.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.03.2020

Применение нейротрофической терапии для коррекции когнитивных нарушений пациентов с сахарным диабетом

И.Е. Гордеева^{✉1}, Х.Ш. Ансаров¹, В.Ю. Соколова²

¹ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия;

²ГУЗ «Клиническая поликлиника №1», Волгоград, Россия

✉ira110370@yandex.ru

Аннотация

Актуальность. Во всем мире наблюдается рост числа людей, больных сахарным диабетом (СД). Задачей здравоохранения является не только адекватная коррекция гликемии, но и предотвращение развития осложнений, а также при их развитии – корректное лечение. Как известно, к таким осложнениям можно отнести поражения как центральной, так и периферической нервной системы – дисциркуляторную энцефалопатию (ДЭП) и диабетическую полинейропатию (ДПН). Одним из препаратов, обладающих доказанным нейропротективным и нейрорегенерационным действием, является Церебролизин, который может оказывать положительный эффект при лечении указанных неврологических осложнений СД.

Цель. Изучить данные о распространенности когнитивных нарушений у больных СД как 1-го, так и 2-го типа (поликлинического профиля) и ДПН среди пациентов с СД 1 и 2-го типа, а также эффективность препарата Церебролизин у этой категории пациентов, учитывая данные неврологического статуса, диагностических шкал и магнитно-резонансной томографии, влияние препарата на когнитивные функции и ДПН.

Материалы и методы. Исследование представляло собой динамическое наблюдение за амбулаторными пациентами с СД и когнитивными нарушениями до и после проведенной инфузионной терапии Церебролизин 10,0 внутривенно капельно на 200,0 физиологического раствора в течение 10 дней и через 30 дней. Оценивались следующие синдромы: астенический, депрессивный, аффективно-тревожный – с помощью визуальной аналоговой шкалы, когнитивные расстройства – с помощью опросника самооценки памяти McNair и Kahn, методики Мини-Ког, теста Серийный счет, а также выраженность проявлений ДПН – с использованием шкал НСС и NDS по Янгу, которые предусматривают подсчет баллов.

Результаты и заключение. Применение нейротрофической терапии показало хороший эффект на когнитивные, аффективно-тревожные, депрессивные и астенические расстройства, а также достоверное уменьшение выраженности симптомов полинейропатии (жжение, судороги, боли, изменение вибрационной, болевой и температурной чувствительности).

Ключевые слова: неврологические осложнения сахарного диабета, дисциркуляторная энцефалопатия, диабетическая полинейропатия, когнитивные нарушения, нейротрофическая терапия, Церебролизин.

Для цитирования: Гордеева И.Е., Ансаров Х.Ш., Соколова В.Ю. Применение нейротрофической терапии для коррекции когнитивных нарушений пациентов с сахарным диабетом. Consilium Medicum. 2020 (22); 2: 35–40. DOI: 10.26442/20751753.2020.2.200056

Original Article

The role of neurotrophic therapy in the treatment of cognitive disorders caused by diabetes mellitus

Irina E. Gordeeva^{✉1}, Khamzat Sh. Ansarov¹, Viktoriia Iu. Sokolova²

¹Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia;

²Volgograd Polyclinic №1, Volgograd, Russia

✉ira110370@yandex.ru

Abstract

Relevance. The number of people with diabetes mellitus (DM) is increasing in the world. The task of healthcare is not only the adequate correction of glycemia, but also the prevention of the development of complications, as well as the correct treatment of their development. As you know, these complications include damage to both the central nervous system and the peripheral nervous system – discirculatory encephalopathy (DEP) and diabetic polyneuropathy (DPN). One of the drugs with a proven neuroprotective and neuroregenerative effect is Cerebrolysin, which can have a positive effect in the treatment of these neurological complications of diabetes.

Aim. To study data on the prevalence of cognitive impairment in patients with type 1 and type 2 diabetes (outpatient profile) and DPN among patients with type 1 and type 2 diabetes, as well as the effectiveness of the drug Cerebrolysin in this corresponding category of patients, given data of neurological status, diagnostic scales and MRI, its effect on cognitive functions and DPN.

Materials and methods. The study was a dynamic observation of outpatients with diabetes and cognitive impairment before and after the infusion therapy with Cerebrolysin 10.0 i.v. drop by 200.0 physical. solution within 10 days and after 30 days, in which the following syndromes were evaluated: asthenic, depressive, affectively anxious – using the visual analogue scale, cognitive impairment using the McNair and Kahn memory self-assessment questionnaire, Mini-Cog test, technique Serial score, as well as the severity of manifestations of DPN using the NSS and NDS Young scales.

Results and conclusion. The use of neurotrophic therapy showed a good effect on cognitive, affective-anxious, depressive and asthenic disorders, as well as a significant decrease in the severity of symptoms of PNP (burning, convulsions, pain, changes in vibration, pain and temperature sensitivity).

Key words: neurological complications of diabetes mellitus, discirculatory encephalopathy, diabetic polyneuropathy, cognitive impairment, neurotrophic therapy, Cerebrolysin.

For citation: Gordeeva I.E., Ansarov Kh.Sh., Sokolova V.Iu. The role of neurotrophic therapy in the treatment of cognitive disorders caused by diabetes mellitus. Consilium Medicum. 2020 (22); 2: 35–40. DOI: 10.26442/20751753.2020.2.200056

Во всем мире наблюдается рост числа людей, больных сахарным диабетом (СД), который приобрел воистину эпидемические масштабы. Прогнозируемое увеличение числа больных СД к 2025 г. до 6% от населения планеты (380 млн человек) ставит задачу не только адекватной коррекции гликемии, но и предотвращения развития осложнений, а также их лечения (К.В. Антонова, 2011).

Как известно, СД является одним из факторов риска дисциркуляторной энцефалопатии, а также причиной диабетической полинейропатии (ДПН), т.е. причиной поражения

как центральной (ЦНС), так и периферической нервной системы – ПНС (Л.С. Манвелов, А.С. Кадыков, 2000; В.А. Парфенов, 2017). Еще в 1922 г. было выяснено, что диабет может привести к когнитивной дисфункции (W. Miles, H. Root, 1922). Именно гипергликемия имеет наибольшее значение в развитии когнитивных нарушений – КН (M. Dik, C. Jonker, 2007). Существует все больше доказательств того, что диабет 1-го, а особенно 2-го типа предрасполагает к КН и даже к деменции (Е.И. Гусев, В.И. Скворцова, 2001; Р.Г. Оганов, 2003; О.А. Гомазков). В частности, СД 2-го типа (СД 2) свя-

зан с 50% увеличением риска развития деменции, что проявлялось в нарушении внимания, скорости обработки информации, вербальной памяти (Е.И. Гусев, В.И. Скворцова, 2001; G. Biessels, S. Staekenborg, 2006; E. Grunblatt, J. Bartl, 2010; R. Wong, A. Scholey, P. Howe, 2014). Диабет взрослых связан с 19% увеличением когнитивного дефицита в течение 20 лет по сравнению с теми, у кого нет диабета (A. Rawlings, A. Sharrett, 2014). Метаанализ 24 исследований, в которые входили в общей сложности более 26 тыс. пациентов (3351 с диабетом и 22 786 недиабетических контролей), обнаружил, что люди с СД 2 хуже себя чувствуют при нейрокогнитивном тестировании по сравнению с недиабетическими контролями. Пациенты с СД 2 показали наибольшее нарушение исполнительной функции, скорости обработки информации, вербальной зрительной памяти (M. Monette, A. Baird, 2014). Пациенты с СД 1-го типа (СД 1) более склонны к уменьшению умственной гибкости и замедлению умственной скорости, тогда как обучение и память в значительной степени не затрагиваются (A. Brands, G. Biessels, 2005). Пациенты с СД 2 демонстрируют снижение памяти, обучения, внимания и психомоторной функции (S. Wrighten, G. Piroli, 2009, O. Okereke, J. Kang, 2008).

Патофизиология диабетических КН является сложной, но, вероятно, связана с нарушением инсулиновой сигнализации, вегетативной функции, нейровоспалительным механизмом, дефектами метаболизма и регуляции митохондрий, активацией пролифератора sirtuin-peroxisome-активатор-1α и др. (L. Zilliox, 2016).

Поражение ПНС неразрывно сопутствует СД, являясь его характерным осложнением. Так, ДПН – патогенетически связанное с СД сочетание синдромов поражения нервной системы с поражением спинномозговых нервов (дистальная или периферическая нейропатия) и вегетативной нервной системы (висцеральная или автономная нейропатия) [И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, 2008]. Ей отводится около 70% поражений нервной системы при СД, от 3,5–6,1% в дебюте СД, а при использовании электрофизиологических методов диагностики частота обнаружения нарушения функций периферических нервов может возрасти до 100% (С.В. Котов и соавт., 2002). Наличие полинейропатии четко коррелирует со снижением качества жизни пациентов (А.С. Аметов, И.А. Строков, 2001).

Одним из препаратов, обладающих доказанным нейропротективным и нейрорегенерационным действием, является Церебролизин (О.А. Гомазков, 2005). Он создан на основе естественных нейропептидных и ростовых факторов, выделяемых из головного мозга (ГМ) свиней. Основными механизмами действия Церебролизина являются регуляция энергетического метаболизма мозга, собственно нейротрофическое влияние и модуляция активности эндогенных факторов роста, взаимодействие с системами нейропептидов и нейромедиаторов. Экспериментальные исследования показали, что Церебролизин уменьшает потребность мозга в кислороде, формируя его повышенную резистентность к факторам гипоксии, доказаны антиоксидантные свойства препарата (M. Gonzalez, L. Francis, O. Castellano, 1998), обусловленные торможением процессов свободнорадикального окисления и перекисного окисления липидов, а также положительным влиянием на гомеостаз микроэлементов (магния, селена, марганца ванадия), обладающих антиоксидантными свойствами (О.А. Громова, 2003). Также доказано положительное воздействие Церебролизина на состояние холинергических нейронов, сопровождающееся достоверным изменением уровня ацетилхолинэстеразы, что по-видимому, является одним из механизмов ноотропного эффекта препарата (E. Albretch и соавт., 1993; X. Alvarez и соавт., 2000).

При СД 1 выявлены снижение синтеза и нарушение транспорта нейротрофических и ростовых факторов в нейронах, коррелирующее со степенью развития дистальной

Таблица 1. Продолжительность СД

Менее 10 лет	10–15 лет	Более 15 лет
24 человека (23,3%)	37 человек (35,9%)	42 человека (40,7%)

аксонопатии и ортостатической гипотонии. Учитывая важность нейротрофических нарушений в патогенезе нейропатических нарушений (E. Albretch и соавт., 1993), в настоящее время изучается лечебная эффективность диабетической нейропатии фактора роста нервов, нейротрофического фактора мозга (BDNF), мозгового ростового фактора – NT-3 (F. Akai, S. Hiruma, 1992); гена сосудистого эндотелиального фактора роста (J. Bogousslavsky, 1999). Установленная эффективность Церебролизина, обладающего нейропротективным, нейротрофическим действием и применяющегося в лечении диабетической нейропатии, у больных с нейропатией при СД 1 может быть связана с тем, что антитела к инсулину, которые характеризуются перекрестной реакцией с NGF, не могут блокировать фармакологическое действие Церебролизина, увеличивающего аффинность естественного нейротрофического фактора BDNF с его рецепторами (Э.И. Богданов, Т.Г. Саковец, 2009, 2011, 2012).

СД часто сопровождается КН. Целью терапии легких и умеренных когнитивных расстройств (КР) являются как улучшение памяти, так и профилактика прогрессирования КР, поэтому препаратами первого ряда являются лекарственные средства с нейротрофическим эффектом, которые оптимизируют метаболические процессы и увеличивают пластичность нервной ткани ГМ.

Целью настоящего исследования было изучить данные о распространенности КН у больных как СД 1, так и СД 2 (поликлинического профиля) и ДПН среди пациентов с СД 1 и СД 2, а также эффективность препарата Церебролизин у соответствующей категории пациентов, учитывая данные неврологического статуса, диагностических шкал и магнитно-резонансной томографии (МРТ), его влияние на когнитивные функции и ДПН.

Дизайн исследования был составлен для динамического наблюдения за больными СД с КН до начала лечения (1-й визит), после проведенной инфузионной терапии Церебролизином 10,0 внутривенно капельно на 200,0 физраствора в течение 10 дней (2-й визит) и через 30 дней (3-й визит).

У всех больных в каждый визит подробно изучался неврологический статус с выявлением наличия мелкоочаговой неврологической симптоматики, отражающей патологию ЦНС, а также симптомы страдания ПНС. Определение порога вибрационной чувствительности проводилось с помощью градуированного камертона С128, порога болевой чувствительности – с помощью укола иглой, порога температурной чувствительности – с помощью аппарата Triterm, тактильной чувствительности – с помощью Tactile circumferential discriminator. Пороги всех видов чувствительности определялись в стандартных точках стопы. Также оценивались ахиллов, коленный, карпорадиальный, сгибательно- и разгибательно-локтевой рефлекс.

У всех исследуемых динамически оценивались следующие синдромы: астенический, депрессивный, аффективно-тревожный – с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), КР – с помощью опросника самооценки памяти McNair и Kahn, методики Мини-Ког (по W. Lorentz и соавт., 2002), теста «Серийный счет», а также выраженность проявлений ДПН с использованием шкал НСС и NDS по Янгу, которые предусматривают подсчет баллов.

Среди исследуемых 103 пациентов наблюдались 58 (56,4%) женщин (от 28 до 81 года) и 45 (43,6%) мужчин (от 19 до 73 лет). Из них СД 1 был у 33 (32%) человек, СД 2 – у 70 (67,9%) человек. Средний возраст исследуемых составил 66,3 года (у лиц с СД 1 – 33,6, с СД 2 – 56,8 года). По продолжительности заболевания большинство больных, 76 (76,6%) человек, были с большим стажем – более 10 лет (табл. 1).

Таблица 2. Динамическая характеристика неврологического статуса

Симптом	Визит 1	Визит 2	Визит 3
Симптомы орального автоматизма	84	80	79
Снижение конвергенции	52	49	48
Недоведение глазных яблок кнаружи (недостаточность VI нерва)	29	25	26
Асимметрия носогубных складок	17	15	13
Девияция языка	9	8	9
Анизорефлексия	12	11	11
Снижение ахилловых рефлексов	87	79	80
Отсутствие ахилловых рефлексов	13	10	10
Снижение карпорадиальных рефлексов	23	17	18
Гипестезия ног по полинейропатическому типу	97	79	76
Гипестезия рук по полинейропатическому типу	25	15	13
Неустойчивость в позе Ромберга	69	51	53
Мимопопадание в пальце-носовой пробе	38	24	26
Мимопопадание в пяточно-коленной пробе	23	15	19
Снижение силы в тыльных сгибателях стопы	16	10	9
Снижение силы в разгибателях стопы	13	8	9
Трофические расстройства на стопах	22	17	16
Вегетативные нарушения (запоры, ортостатическая гипотензия, недержание мочи и т.п.) – по анамнезу и данным медицинской документации	39	28	29

Таблица 3. Сравнительная характеристика субъективных нарушений памяти в динамике (по данным опросника самооценки памяти McNair и Kahn)

Визит 1	Визит 2	Визит 3
46,11±6,7	33,54±4,9	32,5±5,3
Лица с СД 1		
43,1±7,1	30,6±4,5	29,2±5,2
Лица с СД 2		
48,3±6,5	35,2±5,1	34,1±6,2

Средний уровень гликированного гемоглобина в группе был $8,4 \pm 1,1$, причем в группе лиц с СД 1 – $9,1 \pm 0,9$, а в группе лиц с СД 2 – $8,2 \pm 1,3$.

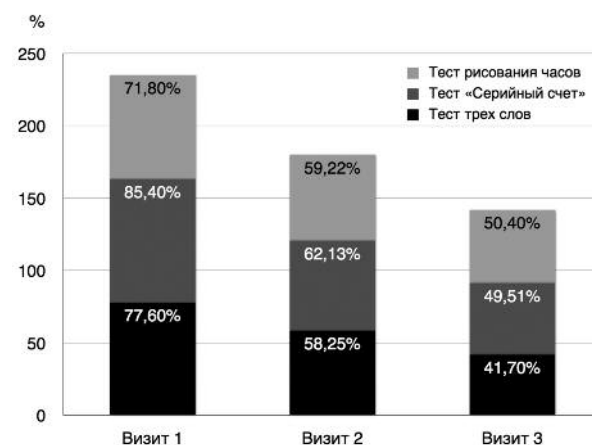
Всем исследуемым пациентам до начала исследования была проведена МРТ ГМ для подтверждения органического субстрата КР. Наличие признаков органического поражения ГМ было также одним из критериев включения в исследование. Чаще всего выявлялись признаки хронической ишемии мозга: очаги сосудистой демиелинизации (66 человек, 64,1%), расширение периваскулярных пространств (51, 49,5%), явления заместительной гидроцефалии (36, 34,9%), явления лейкоареоза (17, 16,5%), явления атрофии коры ГМ (15, 14,5%), постинсультные изменения (8, 7,7%).

Наиболее частые найденные изменения в неврологическом статусе в обследованной группе лиц приведены в табл. 2.

Как видно из таблицы, наиболее часто выявлялись следующие симптомы: гипестезия ног по полинейропатическому типу, снижение ахилловых рефлексов, симптомы орального автоматизма, неустойчивость в позе Ромберга, снижение конвергенции, что подтверждает негативное влияние диабета на оба раздела нервной системы – ЦНС и ПНС. Однако курс Церебролизина положительно действовал на пациентов, и мы видим, что уже во 2-й визит наблюдается уменьшение количества практически всех выявленных патологических симптомов, которое сохраняется в течение следующего месяца.

Как видно из нижеприведенных таблиц и рисунка, непосредственно после проведенной инфузионной терапии Церебролизином (визит 2) наблюдались значительные

Динамическая оценка КР (до и после лечения Церебролизином).



улучшения в субъективной и объективной оценке КН. Так, по данным опросника самооценки памяти McNair и Kahn суммарное количество баллов до начала лечения было $46,11 \pm 6,7$, а после лечения – $33,54 \pm 4,9$ ($p < 0,01$), которое приблизительно сохраняется и через месяц – $32,5 \pm 5,3$. Обращает на себя внимание тот факт, что КН доминировали в группе лиц с СД 2.

По результатам проведенного исследования было выяснено, что на тест «Серийный счет» отреагировали наибольшее число больных, так, до лечения тест выполняли с ошибками 88 (85,4%) человек, а после лечения – 64 (62,13%), через месяц – 50 (49,51%). Тест трех слов до начала терапии выполняли с ошибками 80 (77,6%) человек, а после курса терапии – 43 (41,7%). Тест рисования часов до начала терапии без ошибок был выполнен лишь у 29 (28,15%) человек, у 74 (71,8%) были ошибки, а после лечения его выполнили без ошибок 52 (50,4%) человека, у 22 (21,3%) – были ошибки.

Субъективную выраженность аффективно-тревожных, депрессивных расстройств и астении оценивали по ВАШ, используя простые вопросы типа: «Оцените в баллах выраженность вашей тревоги, если 0 баллов – ее полное отсут-

Таблица 3. Динамика аффективно-тревожных, депрессивных и астенических расстройств по ВАШ

	Аффективно-тревожные расстройства	Депрессивные расстройства	Астенические расстройства
Визит 1	6,3±1,7	7,5±1,3	7,8±2,0
Визит 2	3,9±1,1	3,7±0,8	2,6±0,9
Визит 3	3,8±0,7	3,6±0,7	2,9±0,8

Таблица 4. Динамика показателей шкалы NDS по Янгу

Показатель	Визит 1	Визит 2	Визит 3
Шкала NDS, баллы	6,2±0,6	4,0±0,5	3,9±0,6

Таблица 5. Динамика показателей шкалы НСС

Показатель	Визит 1	Визит 2	Визит 3
Шкала НСС, баллы	7,1±1,3	4,4±0,8	4,3±0,7
Жжение, онемение, покалывание	1,7±0,2	0,8±0,1	0,9±0,2
Утомляемость, судороги, боли	1,6±0,3	0,7±0,2	0,8±0,1

Таблица 6. Динамика показателей ВАШ в оценке болевого синдрома

Показатель	Визит 1	Визит 2	Визит 3
Общая оценка болевого синдрома	6,6±1,3	3,4±0,8	3,5±0,7
Жгучие боли (n=27)	7,3±0,4	6,8±0,1	6,9±0,2
Стреляющие боли (n=20)	7,1±0,3	4,7±0,2	4,8±0,1
Глубокие распирающие боли (n=19)	6,4±0,4	2,4±0,3	2,6±0,4
Судороги (кramпи), n=12	4,5±0,4	4,0±0,4	3,9±0,4
Покалывания (n=9)	3,9±0,3	1,9±0,3	1,8±0,3
Болезненная чувствительность к касанию (n=9)	3,9±0,3	3,4±0,2	3,5±0,2

ствие, а 10 баллов – ее максимальное проявление». Динамика этих показателей отражена в табл. 3.

Применение нейротрофической терапии показало хороший субъективный эффект на аффективно-тревожные, депрессивные и астенические расстройства. Так, разница между показателями в 1 и 2-й визит изменилась более чем в 2 раза ($p<0,05$), причем максимально Церебролизин повлиял на выраженность астении. Данный эффект практически сохранился в течение 1 мес, что показали данные 3-го визита.

Динамику выраженности проявлений ДПН мы проверяли с помощью шкал NDS по Янгу и НСС (табл. 4, 5). По данным НСС и NDS по Янгу мы получили достоверное уменьшение выраженности клиники ПНП (в обоих случаях $p<0,05$), которое отражает в целом улучшение симптомов ПНП, таких как жжение, судороги, боли, изменение вибрационной, болевой и температурной чувствительности. Следует отметить, что на фоне общей тенденции к улучшению чувствительности максимальное улучшение отмечалось в отношении вибрационной чувствительности.

Что касается субъективной оценки болевого синдрома, то больным была предложена ВАШ, разделенная по типам алгических и других позитивных симптомов, динамика которых показана в табл. 6. В целом можно сказать о достоверном снижении выраженности болевого синдрома ($p<0,05$). При этом максимально уменьшились глубокие распирающие боли, покалывания, а также стреляющие боли. Минимально изменились жгучие боли, судороги, болезненная чувствительность к касанию.

Отдельно необходимо отметить подгруппу пациентов относительно молодого возраста – от 19 до 35 лет (32 человека), в которой доминировал СД 1 (у 27 человек). Известно, что уже через 2 года после начала СД 1, который обычно начинается в детском или подростковом возрасте, могут обнаруживаться КН (А. Brands, G. Biessels, 2005). Естественно, этой группе больных некорректно выставить диагноз дис-

циркуляторной энцефалопатии (или хронической ишемии мозга). Поэтому еще 1950 г. был предложен термин «диабетическая энцефалопатия» (R. De Jong, 1950). В 1965 г. довольно характерные патологические изменения были обнаружены в мозге 16 длительно болеющих диабетиков молодого возраста, умерших от сосудистых осложнений диабета (E. Reske-Nielsen, K. Lundbaek, 1965): диффузные дегенеративные нарушения, псевдокальциноз, тяжелая ангиопатия мозговых сосудов, атрофия зубчатого ядра, демиелинизация черепно-мозговых нервов и др.

В связи с этими различиями было предложение ввести новый термин «диабет-ассоциированное когнитивное снижение» для молодых больных с КН. Этот термин призван описать состояние от легкой до умеренной когнитивной дисфункции в связи с СД 1 (G. Mijnhout, P. Scheltens, 2006). В связи с найденными нами у лиц данной группы соответствующими изменениями на МРТ ГМ (у 100,0%) и в неврологическом статусе (у 100,0%), мы также придерживаемся мнения о необходимости выделения отдельной нозологической единицы, корректно описывающей данное расстройство.

После проведенной терапии препаратом Церебролизин все больные отметили улучшение общего самочувствия и отсутствие побочных реакций. Курс нейротрофической терапии показал положительную динамику в изменении неврологического статуса, субъективных и объективных показателей КН, а также позитивное влияние на аффективно-тревожные, депрессивные и особенно астенические нарушения. Данное влияние сохранялось в течение месяца после окончания терапии.

В обследованной группе больных имела место выраженная положительная динамика нейропатических проявлений ПНП. Это касалось прежде всего глубоких распирающих болей, покалывания, а также стреляющих болей и вибрационной чувствительности, что совпадает с данными ряда авторов (Э.И. Богданов, Т.Г. Саковец, 2009). Отмечался в

целом регресс болевого синдрома (по ВАШ). Выявленные особенности регресса проявлений диабетической нейропатии под влиянием лечения Церебролизин у больных с СД делают обоснованным применение этого препарата в практической деятельности неврологов.

Всем больным с наличием СД любого типа при наличии соответствующих жалоб на расстройство памяти следует проводить минимальное скрининговое нейропсихологическое исследование для выявления когнитивного дефицита, а также тщательно выявлять симптомы ПНП. В связи с высокой распространенностью ПНП среди лиц с СД, а также ранним появлением ПНП необходимо отметить широкие показания для нейротрофической терапии у данной группы больных. Церебролизин является мощным нейротрофиком, способным эффективно восстанавливать нарушения ПНС и ЦНС, которые вызывает СД. Раннее распознавание осложнений этого заболевания, включающее адекватную оценку нейропсихологического статуса, а также комплексное лечение, включающее церебропротективную терапию высокоскоростным и безопасным препаратом Церебролизин, могут создавать условия для сдерживания прогрессирования патологического процесса и долгосрочного улучшения качества жизни больных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

- Аметов А.С., Строчков И.А. Диабетическая полинейропатия: настоящее и будущее. Рос. мед. вести. 2001; 1: 35–40.
[Ametov A.S., Strokov I.A. Diabeticheskaia polineuropatiia: nastoiashchee i budushchee. Ros. med. vesti. 2001; 1: 35–40 (in Russian).]
- Антонова К.В. Диабетическая полинейропатия: возможности патогенетического воздействия. РМЖ. 2011; 13: 816.
[Antonova K.V. Diabeticheskaia polineuropatiia: vozmozhnosti patogeneticheskogo vozdeistviia. RMZh. 2011; 13: 816 (in Russian).]
- Богданов Э.И., Саковец Т.Г. Эффективность лечения церебролизин у больных с инсулинозависимым сахарным диабетом. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011; 111 (2): 35–9.
[Bogdanov E.I., Sakovets T.G. Effektivnost' lecheniia tserebrolizinom diabeticheskoi polineuropatii u bol'nykh s insulinozavisimym sakharnym diabetom. Zhurn. nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova. 2011; 111 (2): 35–9 (in Russian).]
- Богданов Э.И., Саковец Т.Г., Гильмуллин И.Ф. Влияние терапии церебролизин на динамику проявлений диабетической полинейропатии. Журн. неврологии и психиатрии. 2009; 109 (9): 31–4.
[Bogdanov E.I., Sakovets T.G., Gil'mullin I.F. Vliianie terapii tserebrolizinom na dinamiku proiavlenii diabeticheskoi polineuropatii. Zhurn. nevrologii i psikhiatrii. 2009; 109 (9): 31–4 (in Russian).]
- Гомазков О.А. Нейротрофические и ростовые факторы мозга: регуляторная специфика и терапевтический потенциал. В сб.: Успехи физиологических наук. 2005; 36 (2): 1–25.
[Gomazkov O.A. Neirotroficheskie i rostovye faktory mozga: reguliatsionnaia spetsifika i terapevticheskii potentsial. V sb.: Uspekhi fiziologicheskikh nauk. 2005; 36 (2): 1–25 (in Russian).]
- Гордеева И.Е., Ансаров Х.Ш., Соколова В.Ю. Эффективность церебролизина при хронической ишемии головного мозга. Эффективная фармакотерапия. Неврология. 2018; 1 (1): 6–8.
[Gordeeva I.E., Ansarov Kh.Sh., Sokolova V.Iu. Effektivnost' tserebrolizina pri khronicheskoi ishemii golovnogogo mozga. Effektivnaia farmakoterapiia. Nevrologia. 2018; 1 (1): 6–8 (in Russian).]
- Громова О.А. Влияние церебролизина на микроэлементный гомеостаз головного мозга. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2003; 11: 59–61.
[Gromova O.A. Vliianie tserebrolizina na mikroelementnyi gomeostaz golovnogogo mozga. Zhurn. nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova. 2003; 11: 59–61 (in Russian).]
- Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001; с. 248.
[Gusev E.I., Skvortsova V.I. Ishemiia golovnogogo mozga. Moscow: Meditsina, 2001; p. 248 (in Russian).]
- Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. Диабетическая полинейропатия. М.: Медицина, 2002.
[Kotov S.V., Kalinin A.P., Rudakova I.G. Diabeticheskaia polineuropatiia. Moscow: Meditsina, 2002 (in Russian).]
- Манвелов Л.С., Кадиков А.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: патогенез, патоморфология, клиника. Лечащий врач. 2000; 7. <https://www.lvrach.ru/2000/07/4526115/>
- [Manvelov L.S., Kadykov A.S. Distirkuliatsionnaia entsefalopatiia: patogeneiz, patomorfologiya, klinika. Lechashchii vrach. 2000; 7. <https://www.lvrach.ru/2000/07/4526115/> (in Russian).]
- Оганов Р.Г. Факторы риска и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. Качество жизни. Медицина. 2003; 2: 10–5.
[Oganov R.G. Faktory riska i profilaktika serdechno-sosudistyykh zabolevaniy. Kachestvo zhizni. Meditsina. 2003; 2: 10–5 (in Russian).]
- Парфенов В.А. Дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистые когнитивные расстройства. М.: ИМА-ПРЕСС, 2017.
[Parfenov V.A. Dyscirculatory encephalopathy and vascular cognitive impairment. Moscow: IMA-PRESS, 2017 (in Russian).]
- Саковец Т.Г. Этиология, патогенез и клиника сенсорных полинейропатий. Неврологический вестник. 2012; XLIV (2): 73–9.
[Sakovets T.G. Etiologiya, patogeneiz i klinika sensornykh polineuropatii. Nevrologicheskii vestnik. 2012; XLIV (2): 73–9 (in Russian).]
- Флетчер Р.И. и др. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. М., 1998; с. 347.
[Fletcher R.I. et al. Clinical epidemiology. The basics of evidence-based medicine. Moscow, 1998; p. 347. (in Russian).]
- Фритас Г.Р., Богуславский Дж. Первичная профилактика инсульта. Журн. неврологии и психиатрии. Инсульт. 2001; 1: 7–21.
[Fritas G.R., Boguslavskii Dzh. Pervichnaia profilaktika insulta. Zhurn. nevrologii i psikhiatrii. Insult. 2001; 1: 7–21 (in Russian).]
- Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации. Рук. для врачей и научн. сотр. Под ред. А.Н.Беловой, О.Н.Щепетовой. М.: Антидор, 2002; с. 439.
[Scales, tests and questionnaires in medical rehabilitation. Hand. for doctors and scientific al. Ed. A.N.Belova, O.N.Schepetova. Moscow: Antidor, 2002; p. 439 (in Russian).]
- Эндокринология. Национальное руководство. Под. ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
[Endocrinology. National leadership. Ed. I.I.Dedov, G.A.Melnichenko. Moscow: GEOTAR-Media, 2008 (in Russian).]
- Akai F, Hiruma S. Neurotrophic factor-like effect of FPF 1070 on septal cholinergic neurons after transections of fimbria-fornix in the rat brain. Histol Histopathol 1992; 7: 213–21.
- Albrecht E et al. The effects of Cerebrosyn on survival and sprouting of neurons from cerebral hemispheres and from the brainstem of chick embryos in vitro. Adv Biosci 1993; 87: 341–2.
- Álvarez XA et al. Cerebrosyn protects against neurodegeneration induced by amyloid implants in rats. Int J Neuropsychopharmacol 2000; 3: S359.
- Argentine C, Prencipe M. The Burden of stroke: a need for prevention. In: Prevention of Ischemic Stroke. Eds. C.Fieschi, M.Fischer. London: Martin Dunitz, 2000; p. 1–5.
- Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E et al. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. Lancet Neurol 2006; 5 (1): 64–74.
- Bogouslavsky J. On behalf of the European Stroke Initiative. Stroke prevention by the practitioner. Cerebrovasc Dis 1999; 9 (Suppl. 4): 1–68.
- Brands AM, Biessels GJ, de Haan EH et al. The Effects of Type 1 Diabetes on Cognitive Performance: A meta-analysis. Diabetes Care 2005; 28: 726–35.
- Brunner LL, Kanter DS, Manson JE. Primary prevention of stroke. New Eng J Med 1995; 333: 1392–400.
- De Bresser J, Tiehuis AM, van den Berg E et al. Progression of cerebral atrophy and white matter hyperintensities in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2010.
- De Jong RN. The nervous system complications in diabetes mellitus with special reference to cerebrovascular changes. J Nerv Ment Dis 1950; 111: 181–20.
- Dik MG, Jonker C, Comijs HC et al. Contribution of metabolic syndrome components to cognition in older individuals. Diabetes Care 2007; 30 (10): 2655–60.
- Goldstein LB, Adams R, Becker K et al. Primary prevention of ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. Stroke 2001; 32: 280–99.
- Gonzalez ME, Francis L, Castellano O. Antioxidant Systemic Effect of Short-Term Cerebrosyn Administration. J Neural Transm Suppl 1998; 53: 333–41.
- Grunblatt E, Baril J, Riederer P. The link between iron, metabolic syndrome, and Alzheimer's disease. J Neural Transm 2010; 118 (3): 371–9.
- Leppala JM, Virtamo J, Fogelholm R et al. Different risk factors for different stroke subtypes. Stroke 1999; 30: 2535–40.
- Zilliox LA, Chadrasekaran K, Kwan JY, Russell JW. Diabetes and Cognitive Impairment. Curr Diab Rep 2016; 16 (9): 87. DOI: 10.1007/s11892-016-0775
- Mijnhout GS, Schellens PM, Diamant GJ et al. Heine Diabetic encephalopathy: a concept in need of a definition. Diabetologia 2006; 49: 1447–8.
- Miles WR, Root HF. Psychologic tests applied in diabetic patients. Arch Intern Med 1922; 30: 767–70.
- Monette MC, Baird A, Jackson DL. A meta-analysis of cognitive functioning in nondemented adults with type 2 diabetes mellitus. Can J Diabetes 2014; 38 (6): 401–8.
- Okereke OI, Kang JH, Cook NR, et al. Type 2 diabetes mellitus and cognitive decline in two large cohorts of community-dwelling older adults. J Am Geriatr Soc 2008; 56: 1028–36.

38. Plum F. Neuroprotection in acute ischemic stroke. JAMA 2001; 285: 1–4.
39. Rawlings AM, Sharrett AR, Schneider AL et al. Diabetes in midlife and cognitive change over 20 years: a cohort study. Ann Intern Med 2014; 161 (11): 785–93.
40. Reijmer YD, Brundel M, de Bresser J et al, on behalf of the Utrecht Vascular Cognitive Impairment Study G: Microstructural White Matter Abnormalities and Cognitive Functioning in Type 2 Diabetes: A diffusion tensor imaging study. Diabetes Care In Press 2012. DOI: 10.2337/dc2312-0493
41. Reske-Nielsen E, Lundbaek K, Rafeisen QJ. Pathological changes in the cerebral and peripheral nervous system of young long-term diabetics. I. Diabetic encephalopathy. Diabetologia 1965; 1: 233–41.
42. Wong RH, Scholey A, Howe PR. Assessing premorbid cognitive ability in adults with type 2 diabetes mellitus – a review with implications for future intervention studies. Curr Diab Rep 2014; 14 (11): 547.
43. Wrihten SA, Pirolli GG, Grillo CA, Reagan LP. A look inside the diabetic brain: Contributors to diabetes-induced brain aging. Biochim Biophys Acta 2009; 1792: 444–53.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Гордеева Ирина Евгеньевна – ассистент каф. неврологии, психиатрии, мануальной медицины и медицинской реабилитации ИНМФ ФГБОУ ВО ВолГМУ. E-mail: ira110370@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2741-9042>

Ансаров Хамзат Шейхамадович – ассистент каф. неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики ФГБОУ ВО ВолГМУ. E-mail: dr.ansarov@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2766-649X>

Соколова Виктория Юрьевна – врач невролог, ГУЗ КП № 1, г. Волгоград. E-mail: sokolovav53@gmail.com

Irina E. Gordeeva – Assistant, Volgograd State Medical University. E-mail: ira110370@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2741-9042>

Khamzat Sh. Ansarov – Assistant, Volgograd State Medical University. E-mail: dr.ansarov@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2766-649X>

Viktoriia Iu. Sokolova – Neurologist, Volgograd Polyclinic №1. E-mail: sokolovav53@gmail.com

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.03.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.03.2020

Случай семейной транстиретиновой амилоидной полинейропатии с поздним дебютом

Е.А. Ковражкина^{✉1}, А.П. Смирнов², А.В. Сердюк², В.Г. Лелюк¹, Н.А. Шамалов¹

¹ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Минздрава России, Москва, Россия;

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

[✉]elekov2@yandex.ru

Аннотация

Транстиретиновая семейная амилоидная полинейропатия (ТТР-САП) – прогрессирующее инвалидизирующее летальное нейродегенеративное заболевание, являющееся наиболее распространенным типом наследственного амилоидоза с аутосомно-доминантным типом наследования. Причиной ТТР-САП является мутация в гене транстиретина TTR. В настоящее время выявлены более 120 мутаций данного гена, наиболее частой является Val30Met. Выделяют ранний (до 50 лет) и поздний (старше 50 лет) дебюты заболевания. Поздний дебют более распространен в неэндемичных районах, такие пациенты часто не имеют наследственного анамнеза ТТР-САП. Представлен случай ТТР-САП с поздним, в 75 лет, дебютом с характерными особенностями этой формы заболевания.

Ключевые слова: транстиретиновая семейная амилоидная полинейропатия, клиническая гетерогенность, дифференциальный диагноз, поздний дебют.

Для цитирования: Ковражкина Е.А., Смирнов А.П., Сердюк А.В. и др. Случай семейной транстиретиновой амилоидной полинейропатии с поздним дебютом. Consilium Medicum. 2020 (22); 2: 41–44. DOI: 10.26442/20751753.2020.2.200031

Clinical Case

The case of transthyretin familial amyloid polyneuropathy with late debut

Elena A. Kovrazhkina^{✉1}, Andrei P. Smirnov², Anna V. Serdiuk², Vladimir G. Leliuk¹, Nikolai A. Shamalov¹

¹Federal center of brain and neurotechnologies, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

[✉]elekov2@yandex.ru

Abstract

Transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) is a progressive, disabling, fatal neurodegenerative disease, which is the most common type of hereditary amyloidosis with an autosomal dominant type of inheritance. The cause of TTR-FAP is a mutation in the transthyretin's gene TTR. Currently, more than 120 mutations of this gene have been identified, the most common is Val30Met. There are early (up to 50 years) and late (over 50 years) debuts of the disease. Late debut is more common in non-endemic areas, such patients often do not have a family history TTR-FAP. The case of TTR-FAP with a late, at 75 years old, debut with the characteristic features of this form of the disease is presented.

Key words: transthyretin familial amyloid polyneuropathy, clinical heterogeneity, differential diagnosis, late debut.

For citation: Kovrazhkina E.A., Smirnov A.P., Serdiuk A.V. et al. The case of transthyretin familial amyloid polyneuropathy with late debut. Consilium Medicum. 2020 (22); 2: 41–44. DOI: 10.26442/20751753.2020.2.200031

Транстиретиновый амилоидоз – системное заболевание, проявляющееся внеклеточным отложением амилоида, предшественником которого является транстиретин [1–3]. Данный белок принимает участие в транспорте тироксина и ретинола, синтезируется преимущественно в печени (95%), а также сосудистыми сплетениями желудочков мозга и пигментным эпителием сетчатки глаза (5%). Наследственный транстиретиновый амилоидоз обусловлен мутациями в гене TTR и проявляется в трех клинических формах: транстиретиновая семейная амилоидная полинейропатия (ТТР-САП), транстиретиновая семейная амилоидная кардиопатия и транстиретиновый семейный лептоменингеальный амилоидоз [1, 4]. В результате мутации возникают конформационные изменения транстиретина, приводящие к распаду тетрамера на мономеры, из которых и формируется амилоид [1, 3].

ТТР-САП – прогрессирующее инвалидизирующее летальное нейродегенеративное заболевание, являющееся наиболее распространенным типом наследственного амилоидоза с аутосомно-доминантным типом наследования [5, 6]. Патоморфологической основой данного заболевания является отложение амилоида в эпинеургии, перинеургии, эндоневрии и кровеносных сосудах, что приводит к аксональной дегенерации соматических и вегетативных нервов [1]. При отсутствии лечения ТТР-САП приводит к летальному исходу через 7–12 лет от дебюта [7].

Заболеванию свойственна широкая генетическая и клиническая гетерогенность. В основе клиники – прогрессирующая сенсомоторная и автономная полинейропатия [1, 8].

Вначале поражаются тонкие слабомиелинизированные нервные волокна, проводящие болевую и температурную чувствительность, что приводит к ощущению онемения и нейропатическому болевому синдрому, позже страдают также толстые миелинизированные нервные волокна, что приводит к парезам, нарушениям глубокой чувствительности, сенситивной атаксии [1, 8]. Одновременно поражаются волокна автономной нервной системы, развивается периферическая вегетативная недостаточность [1, 8–10]. Полинейропатия носит неуклонно прогрессирующий инвалидизирующий характер. Выделяют 4 стадии (0–3) ТТР-САП в зависимости от функциональных возможностей больного [1, 7, 11, 12]. При ТТР-САП отмечается мультисистемный характер заболевания с поражением сердца (рестриктивная кардиомиопатия, нарушения ритма), почек (протеинурия, почечная недостаточность), глаз (вторичная глаукома, помутнение стекловидного тела), центральной нервной системы (эпилептические припадки, ишемические или геморрагические инсульты, когнитивные нарушения).

Описаны более 120 мутаций в гене TTR. Наиболее изучены клиническая картина и течение заболевания при мутации Val30Met, более распространенной в эндемичных районах (Португалия, Швеция, Япония) [8, 11, 13]. Полинейропатия при ТТР-САП – сенсомоторная аксональная, обычно начинающаяся с нижних конечностей, дебютирующая до 50 лет, сопровождающаяся периферической вегетативной недостаточностью. Однако при других мутациях гена TTR (не Val30Met) полинейропатия может дебютировать в более позднем возрасте (старше 50 лет), начинаться

с рук, проявляться двусторонним синдромом карпального канала или только поражением автономных волокон [14]. Выделяют ранний (до 50 лет) и поздний (старше 50 лет) дебюты заболевания. Описаны единичные случаи дебюта TTP-САП в детском возрасте (в 17 лет) [15]. Поздний дебют TTP-САП встречается при любых мутациях в гене TTR, в том числе Val30Met и в эндемичных районах, но обычно не сопровождается наличием наследственного анамнеза у пациента и заболевание при нем имеет своеобразное протекание [16–18].

Лечение TTP-САП более эффективно на стадии 1 заболевания, когда можно замедлить прогрессирование полинейропатии и увеличить выживаемость больного [4, 7]. В 1990-х годах единственным методом лечения транстиретинового амилоидоза была ортотопическая трансплантация печени, способствующая 20-летней выживаемости у 55,3% пациентов [7, 19]. В настоящее время появилась возможность и консервативного патогенетического лечения. Наиболее применяемым в мире является препарат тафамидис, способствующий стабилизации молекулы транстиретины и препятствующий распаду ее на амилоидогенные мономеры [20]. Препарат зарегистрирован в России для лечения TTP-САП. Аналогичным действием обладает нестероидный противовоспалительный препарат дифлунизал, однако его использование ограничено серьезными побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта [21]. В 2018 г. появилось два новых препарата для лечения TTP-САП, патисиран и инотерсен, одобренных European Medicines Agency и US Food and Drug Administration после III фазы испытаний [22]. Оба препарата являются генетической терапией, подавляющей синтез транстиретины в печени (и мутантного, и дикого типа), патисиран – путем РНК-интерференции, инотерсен – путем деградации матричной РНК.

Представляем собственное наблюдение случая TTP-САП с поздним дебютом заболевания.

Пациент Д. 78 лет обратился с жалобами на слабость в конечностях, в большей степени в ногах, в меньшей степени в руках; на невозможность стоять, ходить; на онемение и похудение мышц конечностей; на боли в стопах и голенях, практически ежедневные, несколько уменьшающиеся после движений, интенсивностью до 5 баллов по визуальной аналоговой шкале.

Анамнез. Считает себя больным с 2015 г., с возраста 75 лет (давность болезни около 3,5 года), когда появились боли по типу «покалывания и жжения» в левой ноге, которые затем перешли на правую, появились беспокойство в ногах при засыпании, онемение ног. Обратился к неврологу амбулаторно, с диагнозом «хроническая вертеброгенная дорсалгия, радикулопатия L5» получал лечение (витамины группы В, лечебная физкультура) без явного эффекта. Присоединилась и стала нарастать слабость в ногах, стал использовать дополнительную опору (примерно через полгода от дебюта заболевания), сначала одну трость, а потом и две трости. В 2017 г. госпитализирован в отделение неврологии, где проведены подробное общесоматическое обследование, магнитно-резонансная томография (МРТ) всего позвоночника, был проконсультирован нейрохирургом, исключившим нейрохирургическую патологию и необходимость в оперативном лечении. Была проведена электронейромиография (ЭНМГ), выявившая смешанную нейропатию сенсорных икроножных и моторных малоберцовых нервов. В результате был выставлен диагноз «дистальная полинейропатия с нижним парапарезом», высказано предположение о хронической демиелинизирующей воспалительной полинейропатии (ХВДП). Слабость в ногах и онемение продолжали нарастать, присоединилась слабость в руках. Амбулаторно обследовался для установления генеза полинейропатии – аутоиммунного, паранеопластического, парапротеинемического, метаболического. Упал с высоты собственного роста

02.03.2019, в результате – компрессионный стабильный несложившийся перелом тела L2 позвонка (подтвержденный данными компьютерной томографии). После травмы соблюдал постельный режим, после чего стоять и ходить уже не смог, стал передвигаться на коляске. В марте 2019 г. вновь госпитализирован в отделение неврологии, где было проведено расширенное обследование для выявления генеза полинейропатии, выставлен диагноз «сенсомоторная полинейропатия». Получал лечение габапентином, Октолипеном, Милдронатом, Кортексином без явного эффекта.

В анамнезе жизни: какие-либо хронические соматические заболевания отрицает. Страдает катарактой (ОД оперирован), глаукомой (получает лечение). Работал врачом-эпидемиологом до марта 2019 г., когда после травмы не смог самостоятельно ходить. В настоящее время присвоена I группа инвалидности.

Наследственный анамнез, со слов, не отягощен. Случаи нервно-мышечных и нейродегенеративных заболеваний, прогрессирующей полинейропатии, заболевания сердца среди ближайших родственников не отмечались. Отец пропал без вести во время Великой Отечественной войны.

При осмотре: состояние удовлетворительное. Нормотермия. Нормостеник, удовлетворительного питания. Кожные покровы сухие, чистые, обычной окраски. Отеков нет. В легких – везикулярное дыхание, хрипов нет, частота дыхания 17 в минуту. Тоны сердца ясные, патологических шумов нет, ритм правильный. Частота сердечных сокращений 78 в минуту. Артериальное давление 130/80 мм рт. ст. на обеих руках. Живот мягкий, безболезненный. Стул редкий (запоры), оформленный. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

В неврологическом статусе: менингеальных, общемозговых расстройств нет. Когнитивно сохранен. Зрачки равны, фотореакции сохранены. Движения глаз не ограничены. Ништазма нет. Чувствительность на лице не нарушена. Лицо симметрично. Глотание, фонация не нарушены. Язык по средней линии. Вялый тетрапарез: в руках преимущественно дистальный – до 2–3 баллов в кисти правой руки, 3–4 баллов в кисти левой руки, 3–4 баллов в предплечье справа, 4–5 баллов в предплечье слева; в ногах с поражением дистальных и проксимальных мышц – плегия в стопах, 2 балла проксимально. Мышечный тонус снижен, симметричен. Сухожильные рефлексы: с трицепсов и карпорадиальные – отсутствуют, с бицепсов – снижены с двух сторон, коленные и ахилловы отсутствуют. Патологических знаков нет. Гипестезия поверхностной чувствительности по полиневритическому типу: на руках – с уровня локтевых суставов, на ногах – с уровня нижней трети бедра, с уровня верхней трети голени – анестезия. Нарушение суставно-мышечного чувства в пальцах стоп (отсутствует), в голеностопных суставах и пальцах кистей (снижено). Координаторные пробы руками выполняет с дисметрией и миопопаданием, ногами не выполняет из-за пареза. Гипотрофия мышц конечностей, особенно дистальных отделов, выраженная – кистей и стоп. Спонтанных и вызванных фасцикуляций нет. Тазовые функции контролирует. Стоять, ходить не может, самостоятельно сидит, себя элементарно обслуживает с помощью более сохранной левой руки. Передвигается на коляске с посторонней помощью.

Данные дополнительных методов исследования. Общие анализы крови и мочи: без патологии, микроамбунирии нет. Биохимический анализ крови: без патологии, исключая незначительную гипергликемию – 6,3 ммоль/л. Анализ крови на содержание витаминов: витамин D – 8,0 нг/мл (норма 30–100 нг/мл), витамин B₁₂ – 425 пг/мл (норма 150–950 пг/мл). Анализ крови на общий и ионизированный кальций: ионизированный – 1,39 ммоль/л (норма 1,16–1,32 ммоль/л), общий – 2,25 ммоль/л (норма 2,0–2,70 ммоль/л). Паратгормон – 35,50 пг/мл (норма 9,5–62 пг/мл). Гормоны щитовидной железы (тироксин, тиреотропный гормон, антитела к тире-

оглобулину) – норма. Электрофорез белков сыворотки: без патологических градиентов. Онкомаркеры: в пределах референса. Антитела к ганглиозидам в сыворотке: не обнаружены. Антитела к миелин-ассоциированному гликопротеину – 2,5 нг/мл (норма – 0–3,0 нг/мл).

Электрокардиография: синусовый ритм. Отклонение ЭОС влево. Атриовентрикулярная блокада 1-й степени (PQ – 0,27 мс). Полная блокада левой ножки пучка Гиса, снижен вольтаж. При повторных обследованиях – без динамики.

МРТ шейного отдела позвоночника: МР-картина диско-стеофитных комплексов на уровнях C5–6, C6–7 (в том числе левосторонняя субартикулярно-фораминальная грыжа диска C5–6 и левосторонняя фораминальная грыжа C6–7); протрузии межпозвонковых дисков C3–4, C4–5; дегенеративные изменения шейного отдела позвоночника, спондилоартроз; сужение корешковых каналов C5–6, C6–7; сужение позвоночного канала C4–5, C5–6, C6–7.

МРТ грудного отдела позвоночника: МР-картина дегенеративных изменений позвоночника, спондилоартроз; протрузии межпозвонковых дисков на уровнях Th7–8, Th8–9, Th9–10 минимальных размеров; узелки Шморля.

МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника: МР-картина дегенеративных изменений, спондилоартроз; левосторонняя фораминально-экстрафораминальная грыжа диска на уровне L4–5, нельзя исключить воздействие на корешок L4 слева; протрузии межпозвонковых дисков на уровнях L1–2, L2–3, L3–4, L5–S1 с трещинами фиброзного кольца.

Мультиспиральная компьютерная томография поясничного отдела позвоночника от 02.03.2019: компрессионно-оскольчатый перелом тела L2-позвонка со снижением высоты в средних отделах до 1/4.

Эзофагогастродуоденоскопия: хронический атрофический гастрит; анацидность.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости: признаки диффузных изменений печени, поджелудочной железы, дисформии желчного пузыря. УЗИ предстательной железы: признаки гиперплазии и диффузных изменений предстательной железы. УЗИ мочевого пузыря: УЗ-патологии мочевого пузыря не выявлено; признаки увеличения количества остаточной мочи. УЗИ артерий и вен нижних конечностей: атеросклероз артерий нижних конечностей без гемодинамически значимого стенозирующего поражения; умеренное билатеральное расширение ретикулярных вен; проходимость глубоких и подкожных вен не нарушена.

Эхокардиография: приобретенный клапанный порок сердца – небольшая, умеренная недостаточность атриовентрикулярных клапанов, минимальная недостаточность аортального клапана. Камеры сердца не расширены, полость левого желудочка (ЛЖ) слабо уменьшена в размере. Значительная асимметричная гипертрофия миокарда межжелудочковой перегородки с переходом слабой гипертрофии миокарда на верхушечные сегменты передней и боковой стенок (может быть проявлением гипертрофической кардиомиопатии) без признаков обструкции выходного отдела ЛЖ. Общая сократимость ЛЖ в норме. Глобальная диастолическая дисфункция ЛЖ 1-го типа (с замедлением его расслабления). Аорта слабо расширена в восходящем отделе. Стенки аорты нерезко уплотнены, утолщены, слоисты, с признаками слабого кальциноза. Возможная начальная легочная гипертензия в покое.

ЭНМГ от 20.12.2018: выявлены признаки генерализованного, более выраженного в нижних конечностях, сенсорного неврального поражения аксонально-демиелинизирующего характера. Сенсорные ответы на руках и ногах не регистрируются. М-ответы отсутствуют на ногах (при стимуляции заднего большеберцового и малоберцового нервов), минимальной амплитуды при стимуляции бедренных нервов (0,4 и 0,3 мВ справа и слева соответственно при норме более 4 мВ), снижены по амплитуде на руках (до 1,1 мВ при

стимуляции срединного нерва при норме более 3,5 мВ, до 1,2 мВ при стимуляции локтевого нерва при норме более 6 мВ). Скорости проведения возбуждения на руках снижены (до 37,9–39,6 м/с при норме более 50 м/с). При игольчатой ЭМГ в мышцах голени и бедра выявлены признаки текущей денервации в виде умеренно выраженной спонтанной активности (фибрилляции и положительные острые волны), потенциалы двигательных единиц в мышце голени практически не регистрируются (полная декомпенсация иннервации), в мышце бедра – увеличенной длительности – +35% и амплитуды – до 6145 мкВ (реиннервация).

Генетическое обследование (10.04.2019): методом прямого секвенирования по Сенгеру проведено исследование всей кодирующей последовательности и областей экзон-интронных соединений гена TTR, ответственного за развитие наследственного транстиретинового амилоидоза. В результате анализа в экзоне 2 гена выявлен патогенный вариант с.148G>A (Val50Met, p.V50M; устаревшее название мутации – Val30Met) в гетерозиготном состоянии.

В биопсийном материале из слизистой прямой кишки при окраске конго красным красным депозиты амилоида не обнаружены.

При генетическом обследовании взрослой единственной дочери пациента мутаций в гене TTR не обнаружено.

Установлен **диагноз**: ТТР-САП.

С учетом выявленной нозологии пациенту показан тафамидис 20 мг/сут, однако, учитывая стадию ТТР-САП с выраженной инвалидизацией, изменения на ЭНМГ (отсутствие М-ответов на ногах, глубокая моторная аксонопатия на руках, полная декомпенсация иннервации в мышцах нижних конечностей), возраст пациента (78 лет), эффективность его может быть невелика.

Обсуждение

Таким образом, у представленного пациента выявлен крайне поздний дебют – в 75 лет – наследственного заболевания ТТР-САП. Обнаружена наиболее часто встречаемая мутация в гене TTR – Val30Met. Как правило, данная мутация встречается в эндемичных регионах, в таких случаях характерны ранний – до 50 лет – дебют заболевания и наличие наследственного анамнеза (заболевание наследуется по ауто-сомно-доминантному типу), что упрощает постановку диагноза. У нашего пациента наследственного анамнеза ТТР-САП не было (хотя данные об отце практически неизвестны), поэтому период диагностического поиска растянулся на три года. Больной был всесторонне обследован – ЭНМГ в динамике, МРТ всех отделов позвоночника, подробное общесоматическое обследование, включая онкопоиск. Закономерно у пожилого пациента с клиникой прогрессирующей полинейропатии и признаками демиелинизации на ЭНМГ (аксонально-демиелинизирующая сенсорная полинейропатия) был предположен диагноз ХВДП [23]. Обычно при ТТР-САП классическая терапия ХВДП (глюкокортикоиды, внутривенные иммуноглобулины, плазмаферез) не дает эффекта, что заставляет еще раз задуматься о возможно неиммунной причине полинейропатии, но в нашем случае пациент и его родственники отказывались от предлагаемых курсов лечения от ХВДП. В результате длительного времени вели с диагнозом полинейропатии неясного генеза с использованием неспецифических препаратов (витамины группы В, препараты α-липовой кислоты).

У пациентов с поздним дебютом ТТР-САП, в том числе с мутацией Val30Met в эндемичных регионах, описаны характерные особенности протекания заболевания: отсутствует наследственный анамнез; как правило, полинейропатия сочетается с кардиопатией; отмечено частое наличие болевого синдрома; редко выявляются признаки периферической вегетативной недостаточности; заболевание чаще, чем в молодом возрасте, дебютирует с рук; полинейропатия часто бывает асимметричной по клиническим и ЭНМГ-данным;

при окраске биопсийного материала конго красным часто не обнаруживают депозитов амилоида [16, 17]. Многие из этих особенностей ТТР-САП с поздним дебютом выявлены и у нашего пациента. У него обнаружены параклинические признаки поражения сердца (блокады на электрокардиограмме, признаки гипертрофической кардиомиопатии на эхокардиограмме). Присутствует болевой синдром в конечностях, с которого и дебютировало заболевание. Практически отсутствуют клинические признаки вегетативной (автономной) полинейропатии (колебания артериального давления, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, тазовые нарушения и т.п.), основным фактором инвалидизации нашего пациента является тетрапарез. Полинейропатия у данного больного на протяжении всей болезни остается асимметричной (дебют с левой ноги, в настоящее время более сохранна левая рука). У него не обнаружены депозиты амилоида при биопсии слизистой оболочки прямой кишки.

Приведенное наблюдение демонстрирует возможность крайне позднего дебюта ТТР-САП. При этом заболевание имеет характерные признаки, свойственные позднему дебюту: отсутствие наследственного анамнеза, вегетативных проявлений, стойкий болевой синдром, асимметричность поражения. При такой клинической картине, особенно при наличии также признаков демиелинизации на ЭНМГ, неизбежно возникает мысль о ХВДП. На возможность наследственного амилоидоза могли указывать только параклинические признаки сопутствующего поражения сердца, однако в пожилом возрасте их можно было бы объяснить и другой патологией. Таким образом, у пожилых больных с прогрессирующей полинейропатией неясного генеза, особенно при наличии также признаков кардиопатии, следует учитывать в спектре дифференциальных диагнозов и ТТР-САП.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Зинovieva O.E., Safiulina E.I. Транстиретиновая амилоидная полинейропатия: патогенез, клинические особенности, перспективы лечения. *Manage pain*. 2017; 4: 12–5. [Zinov'eva O.E., Safiulina E.I. Transtretinovaia amiloidnaia polineuropatiia: patogenez, klinicheskie osobennosti, perspektivy lecheniia. *Manage pain*. 2017; 4: 12–5 (in Russian).]
2. Benson MD, Kincaid JC. The molecular biology and clinical features of amyloid neuropathy. *Muscle Nerve* 2007; 36: 411–23.
3. Sekijima Y, Kelly JW, Ikeda S. Pathogenesis of therapeutic strategies of ameliorate the transthyretin amyloidosis. *Curr Pharm des* 2008; 14 (30): 3219–30.
4. Sekijima Y. Transthyretin (ATTR) amyloidosis: clinical spectrum, molecular pathogenesis and disease-modifying treatments. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86 (9): 1036–43.
5. Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. The systemic amyloidosis. *N Eng J Med* 1997; 337: 898–909.
6. Plante-Bordeneuve V, Ferreira A, Lallu T et al. Diagnostic pitfalls in sporadic transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP). *Neurology* 2007; 69: 693–8.
7. Adams D, Suhr OB, Hund E et al. for T-F. First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol* 2016; 29 (Suppl. 1): S14–26.
8. Benson MD et al. Transthyretin amyloidosis. *Amyloid* 1996; 3: 44–56.
9. Ando Y, Nakamura M, Araki S. Transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy. *Arch Neurol* 2005; 62: 1057–62.
10. Ikeda S, Yanagisawa N, Hongo M, Ito N. Vagus nerve and celiac ganglion lesions in generalized amyloidosis: a correlative study of familial amyloid polyneuropathy and AL-amyloidosis. *J Neurol Sci* 1987; 79 (1): 129–39.
11. Зинovieva O.E., Умари Д., Солоха О., Яхно Н. Амилоидная невропатия у пациента с транстиретиновым семейным амилоидозом. *Неврологический журнал*. 2016; 5: 305–12. [Zinov'eva O.E., Umari D., Solokha O., Iakhno N. Amiloidnaia nevropatia u patsienta s transtiretinovym semeinym amiloidozom. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2016; 5: 305–12 (in Russian).]
12. Adams D. Recent advances in the treatment of familial amyloid polyneuropathy. *Ther Adv Neurol Disord* 2013; 119: 129–39.
13. Sousa A, Andersson R, Drugge U et al. Familial amyloidotic polyneuropathy in Sweden: geographical distribution, age of onset, and prevalence. *Human Heredity* 1993; 43 (5): 288–94.
14. Theaudin M, Loseron P, Algalarrondo V et al, French FAB Network (CORNAMIL) Study Group. Upper limb onset of hereditary transthyretin amyloidosis is common in non-endemic areas. *Eur J Neurol* 2019; 26 (3): 497–e36. DOI: 10.1111/ene
15. Lee YJ, Oh J, Hwang SK, Lee EJ et al. Extremely Early Onset Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy with a Leu55Pro Mutation: A Pediatric Case Report and Literature Review. *Neuropediatrics* 2019; 50 (5): 322–6. DOI: 10.1055/s-0039-1693145
16. Pinto MV, Pinto LF, Dias M et al. Late-onset hereditary ATTR V30M amyloidosis with polyneuropathy: Characterization of Brazilian subjects from the THAOS registry. *J Neurol Sci* 2019; 403: 1–6. DOI: 10.1016/j.jns.2019.05.030
17. Živković SA, Mnatsakanova D, Lacomis D. Phenotypes of late-onset transthyretin amyloid neuropathy: a diagnostic challenge. *J Clin Neuromuscul Dis* 2019; 21 (1): 1–6. DOI: 10.1097/CND.0000000000000252
18. Nakano Y, Tadokoro K, Ohta Y et al. Two cases of late onset familial amyloid polyneuropathy with a Glu61Lys transthyretin variant. *J Neurol Sci* 2018; 390: 22–5. DOI: 10.1016/j.jns.2018.04.003
19. Ericson BG, Wilczek HE, Larsson M et al. Liver transplantation for hereditary transthyretin amyloidosis: after 20 years still the best therapeutic alternative? *Transplantation* 2015; 99: 1847–54.
20. Coelho T, Maia LF, Martins da SA et al. Tadamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2012; 79: 785–92.
21. Berk JL, Suhr OB, Obici L et al, Diffunisal Trial Consortium. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310: 2658–67.
22. Kapoor M, Rossor AM, Laura M, Reilly MM. Clinical presentation, diagnosis and treatment of TTR amyloidosis. *J Neuromuscul Dis* 2019; 6 (2): 189–99. DOI: 10.3233/JND-180371
23. Смирнов А.П., Сердюк А.В., Ковражкина Е.А. Случай транстиретиновой семейной амилоидной полинейропатии: диагностический поиск. *Consilium Medicum*. 2018; 20 (9): 58–62. [Smirnov A.P., Serdyuk A.V., Kovrazhkina E.A. The case of transthyretin familial amyloid polyneuropathy: diagnostic search. *Consilium Medicum*. 2018; 20 (9): 58–62 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ковражкина Елена Анатольевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ФГБУ ФЦМН.
E-mail: elekov2@yandex.ru

Смирнов Андрей Павлович – канд. мед. наук, доц. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», гл. внештат. специалист по неврологии ЗАО г. Москвы

Сердюк Анна Владимировна – канд. мед. наук, ассистент каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Лелюк Владимир Геннадьевич – д-р мед. наук, проф., рук. отд. радиологии и клинической физиологии ФГБУ ФЦМН

Шамалов Николай Анатольевич – д-р мед. наук, проф. ФГБУ ФЦМН, гл. внештат. специалист по неврологии г. Москвы

Elena A. Kovrazhkina – Cand. Sci. (Med.), Federal center of brain and neurotechnologies.
E-mail: elekov2@yandex.ru

Andrei P. Smirnov – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University

Anna V. Serdiuk – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University

Vladimir G. Leliuk – D. Sci. (Med.), Prof., Federal center of brain and neurotechnologies

Nikolai A. Shamalov – D. Sci. (Med.), Prof., Federal center of brain and neurotechnologies

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.02.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.03.2020

Особенности диабетической полинейропатии у больных сахарным диабетом по результатам электронейромиографии

Г.А. Батрак¹, Н.Ф. Метелкина², А.Н. Бродовская², Е.А. Андрианова³

¹ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново, Россия;

²ОБУЗ «Городская клиническая больница №4», Иваново, Россия;

³ОБУЗ «Городская клиническая больница №3», Иваново, Россия

✉ gbatrak@mail.ru

Аннотация

Диабетическая полинейропатия (ДП) является наиболее частым осложнением сахарного диабета (СД).

Цель. Выявить особенности течения ДП у больных с СД 1 и 2-го типа по данным электронейромиографии на фоне применения Кокарнит и α -липоевой кислоты в виде комплексной патогенетической терапии.

Материалы и методы. Обследованы 30 пациентов с СД 1 и 2-го типа и ДП, в возрасте от 20 до 72 лет (средний возраст 46,8±18,3 года). По результатам электронейромиографии определяли выраженность ДП, преобладание демиелинизирующего или аксонального поражения. Исследовали взаимосвязь поражения нервных волокон у больных СД с возрастом и полом пациентов, длительностью и типом диабета.

Результаты. У больных СД преобладало поражение сенсорных волокон демиелинизирующего характера. Аксональные поражения сенсорных волокон встречались редко, преимущественно при СД 2-го типа. Поражения моторных волокон отмечались только в сочетании с поражением сенсорных волокон. Демиелинизирующие и аксональные поражения сенсорных и моторных волокон тесно взаимосвязаны с возрастом пациентов и длительностью диабета и не зависят от типа диабета и гендерной принадлежности.

Заключение. Применение электронейромиографии в клинической практике позволяет на ранней стадии выявить ДП, установить особенности поражения нервного волокна для своевременного назначения патогенетической терапии. Роль патогенетической терапии состоит в комбинации препарата Кокарнит и α -липоевой кислоты, что приводит к быстрому регрессу неврологических симптомов, а именно снижению интенсивности невропатических болей и степени неврологического дефицита у больных с ДП на фоне СД 1 и 2-го типа.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая полинейропатия, электронейромиография, диагностика, Кокарнит.

Для цитирования: Батрак Г.А., Метелкина Н.Ф., Бродовская А.Н., Андрианова Е.А. Особенности диабетической полинейропатии у больных сахарным диабетом по результатам электронейромиографии. Consilium Medicum. 2020; 22 (2): 45–49. DOI: 10.26442/20751753.2020.2.200087

Original Article

Features of diabetic polyneuropathy in patients with diabetes mellitus according to the results of electroneuromyography

Galina A. Batrac¹, Natalia F. Metelkina², Anna N. Brodovskaya², Ekaterina A. Andrianova³

¹Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia;

²Ivanovo City Clinical Hospital №4, Ivanovo, Russia;

³Ivanovo City Clinical Hospital №3, Ivanovo, Russia

✉ gbatrak@mail.ru

Abstract

Diabetic polyneuropathy (DP) is the most common complication of diabetes mellitus (DM).

Aim. To identify the features of the course of DP in patients with type 1 and 2 diabetes according to electroneuromyography, with the use of Cocarnit and α -lipoic acid in the form of complex pathogenetic therapy.

Materials and methods. 30 patients with type 1 and 2 DM and PD, aged 20 to 72 years (average age 46.8±18.3 years) were examined. Based on the results of ENMG, the severity of DP and the predominance of demyelinating or axonal lesions were determined. The relationship of nerve fiber damage in DM patients with age and gender, duration and type of diabetes was studied.

Results. In patients with DM the predominant lesion of sensory fibers was demyelinating lesion. Axonal lesions of sensory fibers were much less common, mainly in type 2 diabetes. Motor fiber lesions were observed only in combination with sensory fiber lesions. Both demyelinating and axonal lesions of sensory and motor fibers are closely related to the age of patients and duration of diabetes, and do not depend on the type of diabetes and gender.

Conclusion. The use of ENMG in clinical practice makes it possible to detect DP at an early stage, to establish the features of nerve fiber damage for timely appointment of pathogenetic therapy. It is also proved that the inclusion of Cocarnit in the treatment of DP in patients receiving ALA therapy leads to a more rapid regression of neurological symptoms, namely, a decrease in the intensity of neuropathic pain and the degree of neurological deficit in patients with DP on the background of type 1 and type 2 diabetes.

Key words: diabetes mellitus, diabetic polyneuropathy, electroneuromyography, diagnostic, Cocarnit.

For citation: Batrac G.A., Metelkina N.F., Brodovskaya A.N., Andrianova E.A. Features of diabetic polyneuropathy in patients with diabetes mellitus according to the results of electroneuromyography. Consilium Medicum. 2020; 22 (2): 45–49. DOI: 10.26442/20751753.2020.2.200087

Актуальность

Диабетическая полинейропатия (ДП) является наиболее частым осложнением сахарного диабета (СД), нередко приводит к нарушению трудоспособности, ранней инвалидизации, увеличивает риск летального исхода. По данным литературы, частота ДП колеблется от 15 до 100%, прогрессивно нарастает с увеличением длительности СД и степени тяжести заболевания [1, 2]. К моменту манифестации СД у 1/4 пациентов уже имеются клинические признаки ДП, которая развивается в результате характерных для СД метаболических и сосудистых изменений, возни-

кающих на фоне хронической гипергликемии. Длительное действие гипергликемии является главной причиной развития ДП [1, 2]. Активация дополнительных путей утилизации глюкозы, накопление сорбитола в нервном волокне способствуют прогрессированию ДП. Именно декомпенсация диабета играет решающую роль в прогрессировании ДП, а интенсивный контроль уровня гликемии значительно уменьшает клинические признаки поражения нервов и сосудов [3]. В последнее время особую роль в формировании диабетических осложнений отводят вариативности гликемии. С внедрением в клиническую практику современных

Корреляционные взаимосвязи поражения нервных волокон при ДП у больных СД					
		Корреляционные взаимосвязи (r)			
		с типом СД	с длительностью СД	с полом пациента	с возрастом пациента
Поражение сенсорных волокон	демиелинизирующее	r=0,3 (p=0,1)	r=0,4 (p=0,048)	r=-0,3 (p=0,1)	r=0,4 (p=0,04)
	аксональное	r=0,1 (p=0,5)	r=0,4 (p=0,04)	r=-0,2 (p=0,3)	r=0,3 (p=0,01)
Поражение моторных волокон	демиелинизирующее	r=0,2 (p=0,4)	r=0,4 (p=0,03)	r=-0,09 (p=0,6)	r=0,4 (p=0,03)
	аксональное	r=0,1 (p=0,4)	r=0,3 (p=0,04)	r=-0,1 (p=0,5)	r=0,4 (p=0,047)
Формы полиневропатии	сенсорная	r=-0,3 (p=0,2)	r=-0,5 (p=0,01)	r=0,03 (p=0,9)	r=-0,4 (p=0,04)
	моторная				
	сенсорно-моторная	r=0,3 (p=0,2)	r=0,5 (p=0,003)	r=-0,2 (p=0,4)	r=0,5 (p=0,01)

электрофизиологических методов исследования частота выявления ДП значительно увеличилась и составила 70–100%. Электронейромиография (ЭНМГ) при оценке ДП является «золотым стандартом» [4, 5]. Поражения нервных волокон при СД не всегда имеют проявления, а жалобы, характерные для ДП, отмечаются только у 1/2 пациентов, у остальных ДП протекает бессимптомно. Наличие данных о ДП после ЭНМГ позволяет выделить симптомную и бессимптомную ДП.

Раннее выявление признаков и своевременная патогенетическая терапия на фоне достижения целевых значений гликемии позволяют значительно увеличить эффективность проводимой терапии и предупредить прогрессирование ДП [3]. Среди препаратов, направленных на изменение течения ДП, наиболее активно обсуждаются α-липоевая кислота (АЛК), витамины группы В, комплексы витаминов и метаболитически активных веществ. Оксидативный стресс – важное звено патогенеза ДП, что делает патогенетически обоснованным лечение, направленное на его подавление. К препаратам с антиоксидантной активностью относится АЛК, которая при введении в организм восстанавливается до дигидролипоевой кислоты и нейтрализует свободные радикалы, супероксиды. В условиях реальной клинической практики АЛК широко используется для лечения пациентов с ДП и целым рядом других заболеваний периферической и центральной нервной системы. На сегодняшний день накоплен значительный опыт клинического применения препаратов АЛК при ДП. Результаты серии рандомизированных клинических исследований свидетельствуют о значительной эффективности АЛК у данного контингента больных. Положительный эффект, регистрируемый в виде достоверного 50% уменьшения клинических проявлений ДП (уменьшение выраженности болевого невропатического синдрома, регресс парестезий, восстановление изначально сниженной чувствительности), имел место более чем у 1/2 включенных в исследования пациентов. Клиническое улучшение подтверждалось электрофизиологическим обследованием (ЭНМГ) и анализом вариабельности сердечного ритма. Одним из эффективных метаболитических комплексов для купирования нейропатической боли и структурно-функционального восстановления нервной ткани является препарат Кокарнит, который обладает антиишемическим и мембраностабилизирующим действием, оптимизирует потребление кислорода клетками при острой и хронической гипоксии, нормализует углеводный обмен, способствует усвоению глюкозы. Применяется для симптоматического лечения ДП.

Цель работы – выявить особенности течения ДП у больных с СД 1 и 2-го типа по данным ЭНМГ на фоне применения Кокарнита и АЛК в виде комплексной патогенетической терапии.

Материалы и методы

На базе специализированного эндокринологического отделения ОБУЗ ГКБ №4 в период госпитализации обследовали 30 пациентов с СД 1 и 2-го типа и ДП, из них 16 (53,3%) жен-

щин и 14 (46,7%) мужчин в возрасте от 20 до 72 лет, средний возраст 46,8±18,3 года. СД 1-го типа отмечался у 10 (33,3%) пациентов, СД 2-го типа – у 20 (66,7%). Длительность СД от манифестации до 46 лет, в среднем 11,5±10,5 года.

Лабораторные методы включали определение гликемического профиля, уровня общего холестерина, триглицеридов, мочевины, креатинина, калия, натрия, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы. Исследовали функцию почек (определяли микроальбуминурию, протеинурию, скорость клубочковой фильтрации по формуле Кокрофта–Голта).

Проводили анализ структурно-функционального состояния сердца и сосудов на основании данных электрокардиографии, эхокардиографии и дуплексного сканирования артерий нижних конечностей.

По результатам ЭНМГ с помощью компьютерного многофункционального комплекса (Нейрон-Спектр-4/ВПМ) определяли выраженность ДП, преобладание демиелинизирующего или аксонального поражения [4, 5].

Основные методики включали исследование моторного проведения с выполнением анализа амплитуды М-ответа, анализом проведения по нерву на дистальном участке (резидуальная латентность) и анализом скорости на 2–3 сегментах исследуемого нерва, анализом проведения по F-волне, исследованием сенсорного проведения с выполнением анализа сенсорного ответа, а также анализа скорости проведения на дистальном участке.

Проводили следующий объем исследования: малоберцовый нерв с обеих сторон, регистрация с дистальных мышц стопы (m. extensor digitorum brevis; CPBm, F-волна), большеберцовый нерв с обеих сторон, регистрация с дистальных мышц стопы (m. abductor hallucis; CPBm).

Исследовали проведение по сенсорным нервам: глубокий малоберцовый нерв (n. peroneus profundus) и поверхностный малоберцовый нерв (n. peroneus superficialis) с обеих сторон, икроножный нерв (n. suralis) с обеих сторон и подкожный нерв (n. saphenus) с обеих сторон.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программы Microsoft Excel Windows 7. Количественные признаки при нормальном распределении значений представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – среднестатистическое значение, σ – стандартное отклонение. Различия при $p \leq 0,05$ считались статистически значимыми. С целью статистического изучения связи между изучаемыми признаками использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). Статистическую значимость полученного коэффициента оценивали при помощи t-критерия Стьюдента. Различия считались достоверными при уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты

Средний уровень гликемии натощак при поступлении составил 12,1±2,3 ммоль/л, выписке – 8,9±1,7 ммоль/л ($p \leq 0,05$). Уровень постпрандиальной гликемии исходно 14,4±0,5 ммоль/л, при выписке – 10,2±1,2 ммоль/л ($p \leq 0,05$). Уровень холестерина

составил $4,9 \pm 0,9$ ммоль/л, триглицеридов – $2,3 \pm 0,5$ ммоль/л, уровень креатинина – $94,3 \pm 11,6$ ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации – $80,1 \pm 11,1$ мл/мин.

Медикаментозная терапия СД 1-го типа включала базис-болюсную инсулинотерапию. Сахароснижающая терапия СД 2-го типа: метформин – 88%, препараты сульфонилмочевины – 55%, ингибиторы дипептидилпептидазы-4 – 31%, инсулин – 65%.

В 100% случаев назначались ангиотензинпревращающие ферменты или сартаны (63 и 37% соответственно), селективные β -адреноблокаторы (82%), статины (82%), антиагреганты (100%).

По результатам ЭНМГ определяли взаимосвязи поражения нервных волокон у больных СД с возрастом и полом пациентов, длительностью и типом диабета.

Для абсолютного большинства больных СД (92,6%) характерно поражение сенсорных волокон, в основном демиелинизирующее поражение (74,1%) сенсорных волокон: умеренное нарушение (52%) и выраженное нарушение (48%).

Демиелинизирующее и аксональное поражение сенсорных и моторных волокон тесно взаимосвязано с возрастом пациентов и длительностью СД, но не зависит от типа диабета и не имеет гендерных особенностей (см. таблицу).

Из таблицы видно, что демиелинизирующее поражение сенсорных волокон тесно взаимосвязано с возрастом пациентов ($r=0,4$; $p=0,04$) и длительностью СД ($r=0,4$; $p=0,048$), но не зависит от пола ($r=-0,3$; $p=0,1$) и типа диабета ($r=0,3$; $p=0,1$).

У 1/4 (25,9%) больных выявлены аксональные поражения сенсорных волокон, наличие данного поражения также тесно коррелировало с возрастом ($r=0,3$; $p=0,01$) и длительностью заболевания ($r=0,4$; $p=0,04$), но не взаимосвязано с полом пациентов ($r=-0,2$; $p=0,3$) и типом СД ($r=0,1$; $p=0,5$). При этом аксональные поражения сенсорных волокон отмечались преимущественно при СД 2-го типа (71%).

Поражения моторных волокон отмечались только в сочетании с поражением сенсорных волокон. Выявлена взаимосвязь демиелинизирующего поражения моторных волокон с возрастом ($r=0,4$; $p=0,03$) и длительностью заболевания ($r=0,4$; $p=0,03$), но также не с полом пациентов ($r=-0,09$; $p=0,6$) и типом СД ($r=0,2$; $p=0,4$).

Аксональное поражение моторных волокон взаимосвязано с возрастом ($r=0,4$; $p=0,047$) и стажем СД ($r=0,3$; $p=0,04$), но не с полом ($r=-0,1$; $p=0,5$) и типом СД ($r=0,1$; $p=0,4$).

По данным ЭНМГ у абсолютного большинства пациентов (92,6%) выявлены признаки ДП, при этом более чем у 1/2 (55,6%) из них выявлена сенсомоторная форма ДП, у 37% отмечалась сенсорная форма ДП.

Наличие сенсомоторной формы ДП тесно взаимосвязано с возрастом ($r=0,5$; $p=0,01$) и длительностью СД ($r=0,5$; $p=0,003$), не зависело от пола ($r=-0,2$; $p=0,4$) и типа СД ($r=0,3$; $p=0,2$).

Сенсорная форма ДП также взаимосвязана с возрастом ($r=-0,4$; $p=0,04$) и длительностью диабета ($r=-0,5$; $p=0,01$), отсутствовала взаимосвязь с полом пациента ($r=0,03$; $p=0,9$) и типом СД ($r=-0,3$; $p=0,2$).

Обсуждение

ДП развивается на фоне хронической гипергликемии, ассоциирована с патологическими метаболическими изменениями (активация полиолового пути, накопление конечных продуктов гликирования, оксидативный стресс, дислипидемия) и основными факторами сердечно-сосудистого риска. По данным ЭНМГ в этом научном исследовании у абсолютного большинства пациентов (92,6%) с СД выявлены признаки ДП, основным фактором риска развития ДП следует считать длительность хронической гипергликемии и возраст пациента.

Нормализация гликемии зачастую ведет к стабилизации течения ДП или к ее улучшению, однако на современном этапе развития нейродиабетологии практически не осталось сомнений в том, что только достижение стабильной нормогликемии не позволяет достичь прекращения прогрессирования ДП. В этой связи своевременное назначение патогенетической терапии поможет избежать прогрессирования течения ДП, связанного с патологическими метаболическими изменениями.

В данном случае АЛК при внутривенном, а затем пероральном назначении является эффективным средством патогенетической терапии. Внутривенная терапия АЛК способствует не только регрессу клинической симптоматики ДП, но и улучшает объективные показатели функции периферической нервной системы по данным ЭНМГ. Результаты метаанализов клинических исследований подтвердили эффективность АЛК в дозе 600 мг/сут в форме внутривенных введений в течение 3 нед при лечении ДП. Эффективность таблетированной формы АЛК также доказана в ряде зарубежных и российских исследований. Однако продолжительность приема этой формы препарата и необходимость повторных курсов лечения продолжают обсуждаться. Отмечается необходимость проведения большего количества рандомизированных плацебо-контролируемых исследований эффективности таблетированных форм АЛК при ДП, предполагающих длительный период наблюдения за пациентами. Но по-прежнему проблема эффективного лечения ДП у многих лиц остается не до конца разрешенной, так как вместе

с тем есть результаты некоторых других исследований, которые оказались менее убедительными в пользу АЛК, не продемонстрировав ее эффективности у пациентов с ДП. Так, в соответствии с дизайном исследования ALADIN III больные получали АЛК внутривенно по 600 мг на протяжении 3 нед, а далее на протяжении 6 мес – по 600 мг 3 раза в сутки перорально. К концу наблюдения авторы не смогли выявить признаков существенного улучшения состояния пациентов. В это же время в странах Евросоюза и Северной Америки проведены фармакоэкономические исследования, которые продемонстрировали относительно меньшую стоимость симптоматического лечения (противоэпилептические препараты + антидепрессанты), что привело к ограничению применения препаратов АЛК у пациентов с ДП. В этой связи возникает необходимость поиска оптимальной комбинации. Принимая во внимание, что патогенетическая терапия ДП подразумевает воздействие на определенные звенья патогенеза, для чего применяют не только АЛК, а также комбинированные препараты (Кокарнит), одной из таких комбинаций может быть АЛК в сочетании с препаратом Кокарнит, который содержит 4 компонента в одной ампуле: аденозин (динатрия аденозина трифосфатригидрат) – 10 мг, кокарбоксилаза – 50 мг, цианокобаламин – 0,5 мг и никотинамид – 20 мг. Кокарнит оказывает патогенетическое действие на ключевые точки развития ДП и трифосфат болевого синдрома – улучшает аксональный транспорт, препятствует дегенерации миелиновой оболочки, снижая интенсивность боли и улучшая функцию чувствительных и двигательных волокон.

В России в качестве препаратов возможной патогенетической терапии обсуждаются АЛК, витамины группы В, комплексы витаминов и метаболически активных веществ, к примеру Кокарнит – комплексный препарат, содержащий трифосаденин, кокарбоксилазу, цианокобаламин и никотинамид, которые участвуют в энергообеспечении клеток и синтезе миелина нервных волокон [6]. Применение терапии препаратом Кокарнит у больных с ДП в короткие сроки (9 дней) приводит к уменьшению степени нейропатии, снижению интенсивности нейропатических болей, степени неврологического дефицита, оптимизации психоэмоционального статуса, улучшению физического функционирования и повседневной активности больных, что свидетельствует о ее патогенетическом и ангиопротекторном воздействии, способствующее нормализации окислительно-восстановительных процессов в клетке, стимуляции метаболических процессов, улучшению трофики нервной ткани. Применение препарата Кокарнит за ограниченный период времени активизирует интраневральную нервную проводимость, уменьшает гипоксию эндоневральных стволов, что способствует уменьшению степени нейропатической боли у пациентов [7].

Анализ результатов ЭНМГ показывает значительное улучшение проводимости по моторным и сенсорным волокнам периферических нервов в результате терапии препаратом Кокарнит, который избирательно действует на патологически измененные нервные волокна, положительно влияет на состояние аксонов периферических нервов верхних и нижних конечностей, улучшая их трофику. Отмечается достоверное улучшение качества жизни по VAS опросника EuroQoL-5D-5L и достоверное улучшение показателей по шкале оценки боли (Pain Detect).

В настоящее время в клинической практике невролога и эндокринолога применяется комплексная терапия препаратом Кокарнит в дозе 2,0 мл 1 раз в сутки внутримышечно на протяжении 9 дней и препаратом АЛК дозе 600 мг 1 раз в сутки внутривенно на протяжении 10 дней, что позволяет в короткие сроки снизить интенсивность невропатических болей и степень неврологического дефицита у больных с ДП на фоне СД 1 и 2-го типа, улучшить их физическое функционирование, повседневную активность и качество жизни.

Применение ЭНМГ в клинической практике невролога и эндокринолога позволяет выявить ранние стадии поражения, уточнить тяжесть ДП, определить приоритетные пути профилактики и лечения.

Выводы

У абсолютного большинства пациентов с СД выявлены признаки ДП, при этом более чем у 1/2 из них зафиксирована сенсомоторная форма ДП. Наличие сенсомоторной формы ДП тесно взаимосвязано с возрастом пациентов и длительностью СД, но не зависело от пола пациента и типа диабета.

Для большинства больных СД характерно поражение сенсорных волокон, а именно демиелинизирующее поражение (умеренные и выраженные нарушения), аксональные поражения сенсорных волокон встречаются гораздо реже.

Поражения моторных волокон отмечались только в сочетании с поражением сенсорных волокон.

Как демиелинизирующее, так и аксональное поражение сенсорных и моторных волокон тесно взаимосвязаны с возрастом пациентов и длительностью диабета, не зависят от типа диабета и не имеют гендерных особенностей.

С целью нормализации нейрометаболических процессов при СД в последние годы в нашей стране и за рубежом наиболее широко используются препараты тиоктовой кислоты, витамины группы В, антиоксиданты.

Назначение препаратов АЛК (тиоктовой кислоты), обладающей антиоксидантным средством, занимает одно из центральных мест в метаболической терапии. В комплексной терапии ДП также используются витамины В, обладающие нейротропной активностью.

Одним из современных высокоактивных метаболических препаратов в данный момент является Кокарнит. В состав препарата Кокарнит входят трифосаденин, кокарбоксилаза, цианокобаламин и никотинамид. Каждый из указанных компонентов Кокарнита выполняет определенную функцию в процессах метаболизма. Трифосаденин – производное аденозина, один из ключевых компонентов физиологического процесса энергообеспечения клеток. Кокарбоксилаза – кофермент, образующийся в организме из поступающего извне тиамина (витамина В₁). Кокарбоксилаза входит в состав фермента карбоксилазы, катализирующего карбоксилирование и декарбоксилирование α-кетокислот, участвует в синтезе нуклеиновых кислот, белков и липидов, процессах усвоения глюкозы. Цианокобаламин (витамин В₁₂) при введении в организм превращается в метилкобаламин и 5-дезоксиденозилкобаламин. Метилкобаламин участвует в реакции превращения гомоцистеина в метионин и S-аденозилметионин – ключевых реакциях метаболизма пиримидиновых и пуриновых оснований. 5-Дезоксиденозилкобаламин служит кофактором при изомеризации L-метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА – важной реакции метаболизма углеводов и липидов. Дефицит витамина В₁₂ приводит к нарушению образования миелиновой оболочки нейронов. Никотинамид – одна из форм витамина РР, участвует в окислительно-восстановительных процессах в клетке, тканевом дыхании. Кокарнит является оригинальным метаболическим комплексом для структурно-функциональной реабилитации пациентов с ДП.

Проведен ряд исследований по эффективности и безопасности препарата Кокарнит при разных формах нейропатии, и по их результатам сделаны выводы: применение препарата Кокарнит является эффективным в лечении ДП, безопасным в применении у больных СД, не вызывает побочных эффектов и может быть рекомендован пациентам при лечении ДП [7].

Включение Кокарнита в терапию ДП у пациентов, получающих терапию АЛК, приводит к более быстрому регрессу неврологических симптомов, а именно снижению интенсивности невропатических болей и степени неврологического дефицита у больных с ДП на фоне СД 1 и 2-го типа, улучшению повседневной активности и качества жизни

пациентов с СД, что может служить мощным инструментом в практике врача невролога и эндокринолога.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й вып. Под ред. И.И.Дедова, М.В.Шестаковой. М., 2019.
[Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes. 9-i vyp. Pod red. I.I.Dedova, M.V.Shestakovo. Moscow, 2019 (in Russian).]
2. Российские клинические рекомендации. Эндокринология. Под ред. И.И.Дедова, Г.А.Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018.
[Russian clinical recommendations. Endocrinology. Pod red. I.I.Dedova, G.A. Melnichenko. Moscow: GEOTAR-Media, 2018 (in Russian).]
3. Николаев С.Г. Электромиография: клинический практикум. Иваново, 2013; с. 262–7.
[Nikolaev S.G. Electromyography: a clinical workshop. Ivanovo, 2013; p. 262–7 (in Russian).]
4. Николаев С.Г. Атлас по электронейромиографии. Иваново, 2010.
[Nikolaev S.G. Atlas of electroneuromyography. Ivanovo, 2010 (in Russian).]
5. Батрак Г.А., Мясоедова С.Е., Бродовская А.Н. Роль самоконтроля гликемии в снижении риска развития диабетических микро- и макроангиопатий. Consilium Medicum. 2019; 21 (12): 55–8. DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190631
[Batrak G.A., Miasoedova S.E., Brodovskaia A.N. The role of glycemia self-control in decrease of the risk of diabetic micro- and macroangiopathies. Consilium Medicum. 2019; 21 (12): 55–8. DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190631 (in Russian).]
6. Головачева В.А., Парфенов В.А. Ведение пациентов с диабетической полиневропатией: современные рекомендации по диагностике и лечению, возможности фармакотерапии. Мед. совет. 2015; 18: 29.
[Golovacheva V.A., Parfenov V.A. Vedenie patsientov s diabeticheskoi polinevropatiei: sovremennye rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu, vozmozhnosti farmakoterapii. Med. sovet. 2015; 18: 29 (in Russian).]
7. Данилов А.Б., Данилов Ал.Б., Курушина О.В. и др. Исследование комбинированного метаболического препарата «Кокарнит» в лечении Диабетической полинейропатии. Manage pain. 2018; 1: 38.
[Danilov A.B., Danilov Al.B., Kurushina O.V. et al. Issledovanie kombinirovannogo metabolicheskogo preparata "Kokarnit" v lechenii Diabeticheskoi polinevropatii. Manage pain. 2018; 1: 38 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Батрак Галина Алексеевна – д-р мед. наук, доц., проф. каф. терапии и эндокринологии ИПО ФГБОУ ВО ИвГМА. E-mail: gbatrak@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7874-2176>

Метелкина Наталья Федоровна – врач-невролог ОБУЗ ГКБ №4

Бродовская Анна Николаевна – врач-эндокринолог ОБУЗ ГКБ №4

Андреанова Екатерина Александровна – врач-эндокринолог ГКБ №3

Galina A. Batrak – D. Sci. (Med.), Prof., Ivanovo State Medical Academy. E-mail: gbatrak@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7874-2176>

Natalia F. Metelkina – neurologist, Ivanovo City Clinical Hospital №4

Anna N. Brodovskaya – endocrinologist, Ivanovo City Clinical Hospital №4

Ekaterina A. Andrianova – endocrinologist, Ivanovo City Clinical Hospital №3

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.02.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.03.2020

Баланс туловища у пациентов с посттравматической цервикальной миелопатией

Ф.А. Бушков[✉], Е.В. Романовская, Е.В. Усанова, Л.Е. Федоткина

АО «Реабилитационный центр для инвалидов «Преодоление», Москва, Россия

[✉]bushkovfedor@mail.ru

Аннотация

Цель. Определить влияние баланса туловища в положении сидя на степень функциональной независимости у пациентов с посттравматической цервикальной миелопатией (ПЦМ).

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 40 пациентов с ПЦМ, у которых выполнялась оценка динамического и статического баланса (двигательные задания теста Ван-Люшот, ангулометрия положения таза в положении сидя), оценка двигательных навыков функциональной независимости (двигательная субшкала FIM), неврологический статус (стандарт ASIA). В контрольную группу по оценке положения таза вошли 20 относительно здоровых испытуемых, сопоставимых по половому и возрастному признакам.

Результаты. Обнаружено влияние «сгибательного» положения таза и выраженности неврологического дефицита на баланс туловища, выявлена корреляция между способностью выполнять ряд навыков самообслуживания и показателями баланса туловища, а также положительная связь между сгибательным положением таза и увеличением давности спинальной травмы.

Выводы. Баланс туловища, положение таза являются важными компонентами, влияющими на степень функциональной независимости пациентов с ПЦМ.

Ключевые слова: баланс в положение сидя, цервикальная тетраплегия, функциональная независимость.

Для цитирования: Бушков Ф.А., Романовская Е.В., Усанова Е.В., Федоткина Л.Е. Баланс туловища у пациентов с посттравматической цервикальной миелопатией. Consilium Medicum. 2020; 22 (2): 50–53. DOI: 10.26442/20751753.2020.2.200029

Original Article

Trunk balance in patients with cervical spinal cord injury

Fedor A. Bushkov[✉], Elena V. Romanovskaya, Elena V. Usanova, Liia A. Fedotkina

Rehabilitation center for disabled people "Overcoming", Moscow, Russia

[✉]bushkovfedor@mail.ru

Abstract

Aim. To determine the influence of the trunk balance in the sitting position on the degree of functional independence in patients with cervical spinal cord injury (SCI).

Materials and methods. The study involved 40 patients with SCI who were assessed for dynamic and static balance (motor tasks of the Van Luchot test, angulometry of the pelvis in the sitting position), motor skills of functional independence (motor subscale FIM) and neurological deficit (standard ASIA) were also observed. The control group for assessing the position of the pelvis included 20 relatively healthy subjects, comparable by sex and age.

Results. The influence of the pelvic flexion position and the severity of neurological deficit on the trunk balance was found, a correlation between the ability to perform a number of self-care skills and body balance indicators was found also, a positive relationship was found between the flexion position of the pelvis and the time since SCI.

Conclusions. The balance of the body (reaching forward), the position of the pelvis are important components that affect the degree of functional independence of patients with cervical SCI.

Key words: trunk balance, cervical tetraplegia, functional independence.

For citation: Bushkov F.A., Romanovskaya E.V., Usanova E.V., Fedotkina L.E. Trunk balance in patients with cervical spinal cord injury. Consilium Medicum. 2020; 22 (2): 50–53. DOI: 10.26442/20751753.2020.2.200029

Введение

После спинномозговой травмы (СМТ) происходит драматическое повреждение неврологических функций в сегментах спинного мозга, расположенных ниже уровня повреждения [1]. Уровнем неврологического повреждения спинного мозга определяется и степень функциональной независимости, и отчасти степень его социальной реинтеграции, а следовательно, и качество жизни пострадавшего [2, 3].

Около 70–80% пациентов после СМТ для сохранения мобильности в своей жизни зависят от кресла-коляски [4]. По данным К. Anderson [5], около 60% пациентов с посттравматической цервикальной миелопатией (ПЦМ) ранжируют стабильность туловища с двигательной функцией рук как приоритетное направление в улучшении качества их жизни. Известно, что пациенты после СМТ имеют недостаточный динамический и статический баланс туловища, причем дефицит динамического баланса выражен больше [6]. Пациенты с более высоким уровнем повреждения позвоночника и спинного мозга имеют более выраженное нарушение статической и динамической устойчивости в положении сидя, а это, в свою очередь, оказывает ограничивающее влияние на объем рабочего пространства верхних конечностей [7] и маневренность при перемещении в ручной кресле-коляске [8]. Паралитическая круглая осанка,

косое положение таза наиболее часто встречаются у пациентов с высоким уровнем повреждения, это, в свою очередь, снижает эффективность толчковой фазы при передвижении в кресле-коляске, увеличивает спастичность, риск образования пролежней [9], провоцирует появление болей в шее, плечевых суставах, способствует структуризации кифотической осанки, уменьшению «рабочего» объема внешнего дыхания [10–12].

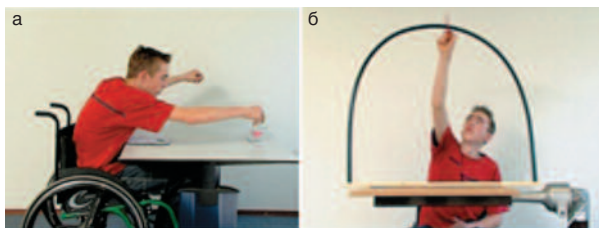
Известно, что у пациентов с ПЦМ эффективность методик физической реабилитации в некотором роде зависит и от адекватности ортопедического обеспечения при подборе кресла-коляски [13]. При этом в процессе реабилитации равновесие в положении сидя (баланс туловища) оценивается и тренируется исходя из трех компонентов: поддержание позы (статического баланса), сохранение баланса при выполнении произвольных движений (проактивный), сохранение равновесия во время непредвиденной потери баланса без помощи рук (реактивный) [14].

Цель нашей работы – оценить факторы, влияющие на равновесие в положении сидя у пациентов с ПЦМ.

Материалы и методы

В исследование вошли 40 пациентов, проходивших курс стационарной реабилитации в Реабилитационном центре для инвалидов «Преодоление» в период с 2014 по 2018 г. Паци-

Рис. 1. Оценка динамического баланса туловища: а – функциональное вытягивание руки вперед; б – подъем руки вверх по дуге.



енты классифицировались по структурному принципу в соответствии с международным стандартом неврологической классификации травмы спинного мозга Американской ассоциации спинальной травмы (American Spinal Cord Injury Association – ASIA) [15], подсчитывался двигательный счет, определялся неврологический уровень. Навыки повседневной жизнедеятельности оценивались с помощью двигательной субшкалы функциональной независимости (Functional Independence Measure – FIM), имеющей 7-балльную оценочную шкалу для каждого двигательного задания (всего 13), при этом прямое отношение к функции равновесия туловища имеют домены: самообслуживания (6 пунктов, максимум оценки – 42 балла), трансфера (3 пункта, максимум оценки – 21 балл) и мобильности (2 пункта, максимум оценки – 14 баллов) [16]. Исследование функции динамического баланса туловища выполнялось с помощью блока «общие движения руками и телом» короткой версии теста Ван-Лешот (Van Lieshout test – VLT) [17], при этом оценивалось выполнение стандартных двигательных заданий: функциональное вытягивание руки вперед, подъем руки вверх по дуге – оценка осуществлялась по 6-балльной шкале для каждой руки в отдельности (0 – наихудшее выполнение, 5 баллов – наилучшее выполнение), данные суммировались для левой и правой половины тела (рис. 1, градацию см. в табл. 1).

Критерии включения: повреждение шейного отдела позвоночника давностью СМТ более 6 мес, перемещение в ручном кресле-коляске более 80% дневного времени суток, подписание информированного согласия об участии в исследовании.

Критерии невключения: острые или обострение хронических инфекционных или соматических заболеваний, невозможность пациента находиться в кресле-коляске в сидячем положении не менее 2 ч подряд, грубые ограничения пассивных движений в суставах нижних, верхних конечностей.

Медиана возраста пациентов составила 28 (22,0; 34,0) лет, давность СМТ 3 (0,9; 8,0) года, число мужчин составило 32 (80%), и, соответственно, женщин – 8 (20%). По уровню неврологического повреждения пациенты распределились с C5 по C8 сегменты спинного мозга (C5 – 8%; C6 – 17%; C7 – 11%, C8 – 4%); по типу повреждения: полное повреждение было у 26 (65%) пациентов (А-тип), неполное – у 14 (35%) пациентов (В, С-типы). Причиной спинального повреждения на шейном уровне в 19 (48%) случаях было ныряние на мелководье, в 12 (30%) – дорожно-транспортное происшествие, в 5 (12%) – падения, 4 (10%) – нетравматические виды повреждений (опухоль, дегенеративный стеноз, нарушение спинального кровообращения, врожденные аномалии). Значение двигательного счета AISA в основной группе составило 26 (16,0; 41,0) баллов.

Угол наклона таза определялся углом, образованным линией, проходящей через переднюю верхнюю ость таза, большой вертел бедра, и вертикальной осью (I. Bolin и соавт., 2000). Количественный расчет производился при оценке угла, образованного указанной выше линией и горизонтальной плоскостью (рис. 2). Значение угла более 90° интерпретировалось как сгибаемое положение таза, значение угла менее 90° – разгибательное. Измерения выполнялись дважды с перерывом в течение 3–5 дней. Для дальнейших расчетов брался усредненный показатель,

Таблица 1. VLT, задания для оценки динамического баланса

1. Задание «Дуга». Коляска находится за столом, джойстик убран. Могут влиять антропометрические свойства (длина рук, туловища). Качество исполнения зависит от физического состояния, баланса и положения в кресле-коляске. Материалы: дуга, зажимы, стол. Плотно-фаланговые суставы должны задевать вершину дуги, локти расположены по бокам туловища на уровне гребней подвздошных костей таза. Можно использовать тейп для улучшения функции кистей. Задание: передвинуть кольцо по дуге слева направо для левой руки, справа налево для правой руки

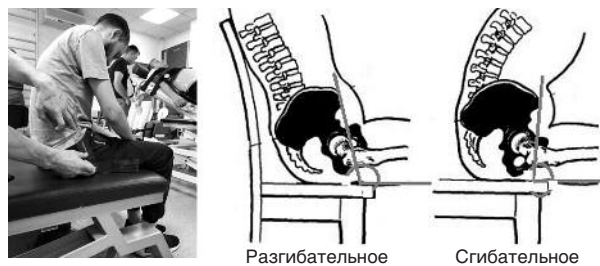
5	Выполнение нормальное, хорошая скорость, без видимых усилий	
4	Движения возможны в обе стороны, кисть остается сжатой	
3	Кольцо может быть смещено только на одной стороне	
2	Движение может продолжаться только до вершины дуги, далее контроль теряется	
1	Движение может быть выполнено частично, только на 1/4 дуги	
0	Задача не может быть выполнена	

2. Задание «Вытягивание вперед». Для выполнения задачи имеет значение длина туловища и рук. Обычно высокие люди имеют преимущества при его выполнении. Качество движения зависит от физического состояния, положения в коляске и баланса в положении сидя. Коляска находится за столом, джойстик удален. Материалы: бутылка, коврик, сантиметровая лента, рулон тейпа. Поместите бутылку на расстоянии 75 см от края стола. Объясните, откуда начинать (коврик) и где заканчивать движение бутылки (тейп). Задание: взять бутылку, находящуюся перед вами, переместить ее в воздухе вперед, поставить бутылку, переместить бутылку в начальное положение. Может использоваться одна рука

5	Спина не касается спинки, противоположная рука не используется для поддержки, одноименная рука не касается стола, выполнение легкое и без усилий	
4	Противоположная рука используется для опоры на стол, одноименная рука не опирается на стол	
3	Противоположная рука используется в виде крюка для захвата спинки кресла-коляски	
2	Задание выполняется за счет толкания предмета, одноименная рука касается стола во время движения	
1	Возможно придвинуть бутылку ближе к телу, перемещение бутылки на стартовую позицию невозможно	
0	Задание не может быть выполнено	

с дальнейшим определением степени межгестовой воспроизводимости с помощью вычисления коэффициента корреляции Спирмена.

Для получения достоверных и воспроизводимых данных нами соблюдалось выполнение двух основных условий:

Рис. 2. Оценка положения таза в положении сидя.

III–IV пальцы левой руки на передней верхней ости таза,
I палец правой руки – на большом вертеле.

стандартизация положения туловища пациента, сидящего на кушетке в положении относительного устойчивого равновесия, с помощью инструктора по лечебной физкультуре и относительной фиксации этого положения туловища через легкую опору его руками на бедра, для исключения процессов эквilibрации во время измерения положения таза (см. рис. 1).

Основными критериями правильной установки пациента были следующие:

1. Пациент сидит на терапевтическом столе с гидравлическим подъемником, стопы на расстоянии ширины таза, упираются в пол.
2. Голен параллельны и расположены вертикально, бедра параллельны и расположены горизонтально, что достигается изменением высоты стола или подставкой под стопы.
3. Расстояние между задней поверхностью голени и краем стола 2–3 см.
4. Руки свободно располагаются на бедрах, плечи расслаблены.
5. Туловище пациента с помощью инструктора по лечебной физкультуре выводится в положение нейтрального равновесия (положение, в котором поддержание равновесия не требует усилий), в котором пациент и остается.

В контрольную группу вошли 20 относительно здоровых сотрудников реабилитационного центра, медиана возраста 26 (22,0; 28,0) лет, 6 женщин. Группы не имели статистически значимых различий по возрасту (Манна–Уитни критерий, $p=0,21$) и половому составу (χ^2 -критерий, $p=0,38$).

Результаты исследования обрабатывались общепринятыми методами статистического анализа при помощи статистического пакета Statistica 10.0. В большинстве случаев данные имели нормальное распределение признаков (критерий Колмогорова–Смирнова). Выполнялось построение таблиц парных и множественных корреляций, с дальнейшим расчетом уравнений множественной линейной регрессии, с последующей оценкой нормальности остатков. Для удобства данные представлялись в виде медианы и интерквартильного размаха в виде 25% и 75% перцентилей. Уровень значимости принятия нулевой гипотезы менее 5%.

Результаты

Предварительный анализ данных был начат с построения корреляционной матрицы, в которую вошли навыки самообслуживания, баланса туловища, неврологический статус, положение таза. Счет по навыкам самообслуживания составил 26 (17,0; 33,0) баллов, навыкам трансфера – 13 (7,0; 17,0)

баллов, навыкам мобильности – 7 (5,0; 8,0) баллов (домены FIM). Динамический баланс туловища – VLT (две стороны суммарно): дуга 5 (2,0; 8,0) баллов; вытягивание вперед 6 (4,0; 10,0) баллов – был существенно снижен. При этом была обнаружена сильная корреляционная связь между балансом туловища, навыками самообслуживания и двигательным счетом по ASIA, слабая корреляционная связь неврологического уровня с положением таза (см. табл. 2). Обращает на себя внимание и тот факт, что навыки функциональной независимости имели более сильную корреляцию с параметрами динамического баланса (дуга, вытягивание вперед), чем с параметрами неврологического статуса (неврологический уровень (НУ) и ASIA) или статического баланса (положение таза).

Корреляции между положением таза (статический баланс) и неврологическим статусом (НУ и ASIA-счетом) обнаружены недостоверно слабые [коэффициенты корреляции (R) 0,34 и 0,42 соответственно], не было обнаружено значимой корреляции и между степенью функциональной независимости и положением таза, а вот между параметрами динамического баланса и положением таза уже была обнаружена легкая достоверная корреляционная связь ($R=0,34$ и $0,28$ соответственно).

При построении уравнений множественной линейной регрессии между зависимыми переменными (домены FIM): самообслуживание, пересаживание, мобильность и переменной «вытягивание вперед» (домен VLT) множественный коэффициент корреляции был равен 0,815, что указывает на их очень тесную связь, при этом коэффициент детерминации (R^2) был равен 0,665. Это означает, что уравнение регрессии объясняет 66,5% вариаций признака ($p=0,00$). График остатков имел нормальное распределение (среднее 0, минимум -22,4; максимум 18,2; критерий К-С $d=0,06169$, $p>0,20$). При построении уравнений множественной линейной регрессии между этими же зависимыми переменными и переменной «дуга» (домен VLT) была обнаружена умеренно выраженная степень корреляции (множественный коэффициент корреляции равен 0,779); при этом уравнение регрессии объясняло 60,7% вариаций признака ($R^2=0,607$; $p=0,00$), однако график остатков имел ненормальное распределение (среднее 0, минимум -23,1; максимум 21,0; критерий К-С $d=0,04769$, $p>0,20$), что несколько снижало статистическую достоверность полученных результатов.

При построении модели множественной регрессии, где предикторами были домены «дуга» и «вытягивание вперед» (динамический баланс), а зависимыми переменными: самообслуживание ($R=0,82$; $R^2=0,70$; $p=0,00$), трансфер ($R=0,77$; $R^2=0,61$; $p=0,00$) и мобильность ($R=0,71$; $R^2=0,51$; $p=0,00$), было показано, что параметры динамического баланса (VLT) имели высокое влияние на домены функциональной независимости (FIM).

Важно отметить, что в основной группе угол наклона таза составил 100° (70,0; 120,0), а в контрольной группе 70° (59,0; 105,0); $p=0,036$. При этом обращал на себя внимание тот факт, что положение таза у 30 (75%) пациентов с ПЦМ было сгибательным, у остальных 10 пациентов – разгибательным (25%), при этом давность СМТ у пациентов ПЦМ со сгибательным положением таза была статистически значимо выше и составила 3 (1,2; 4,5) года в сравнении с разгибательным положением таза – 1,5 (0,7; 3,0) года (критерий Манна–Уитни, $p=0,00$). Для оценки межтестовой воспроизводимости изме-

Таблица 2. Корреляционная матрица изученных параметров

Параметры	Самообслуживание (FIM)	Пересаживание (FIM)	Мобильность (FIM)	ASIA, двигательный счет	Неврологический уровень	Положение таза
Дотягивание (VLT)	0,81	0,77	0,71	0,64	0,42	0,34
Дуга (VLT)	0,78	0,74	0,69	0,67	0,60	0,28
Положение таза	0,21*	0,15*	0,34*	0,20*	0,16*	–

*Значения статистически значимые ($p>0,05$).

рений положения таза выполнялся корреляционный анализ, в результате которого коэффициент корреляции Спирмена был равен 0,86, что указывало на высокую межтестовую надежность выполненных нами измерений. Оба обнаруженных факта могут указывать на развитие адаптационно-приспособительного механизма «сгибания таза», формирующегося по мере увеличения давности СМТ.

Обсуждение

С биомеханической точки зрения стабильность туловища и устойчивость в положении сидя являются неотъемлемыми компонентами высокой активности верхних конечностей [18]. При этом у спинальных пациентов существует конфликт между мобильностью и стабильностью туловища. В связи с дефицитом стабильности у пациентов с ПЦМ формируются адаптационно-приспособительные реакции в виде круглой осанки и сгибательного положения таза [11], целью которых является повышение стабильности туловища в положении сидя [19]. Однако круглый тип осанки (сутулость) вызывает повышение давления на крестцово-копчиковую область, растяжение дорзальных связок позвоночника, усиление вентиляционной дисфункции легких [11–13].

По мнению S. Sprigle и соавт. [7], положение таза и двигательный счет по ASIA являются основными предикторами динамической стабильности туловища (хорошего баланса при выполнении движений руками перед собой), при этом меньшее значение имеет высота спинки кресла-коляски и тип противопролежневой подушки.

В проведенном исследовании было показано определяющее влияние именно динамического баланса на степень функциональной независимости. И это неудивительно, так как движения туловища являются в своем роде «удлинителями» и «помогателями» рук, которые, работая в синергетических диагоналях, существенно помогают в реализации навыков функциональной независимости [20].

Слабым местом исследования можно было бы считать предложенные методы определения баланса туловища, однако следует отметить, что такой подход, а его хотелось бы назвать клиническим, при правильной организации и стандартизации измерений является достаточно надежным. Так S. Lynch и соавт. [21] в своей работе подтвердили, что modified Functional Reach Test (mFRT) имеет высокую межтестовую надежность.

Выводы

Динамический баланс туловища является важным компонентом, существенно влияющим на степень функциональной независимости, при этом опережающее значение имеет поддержание баланса именно в сагиттальной плоскости.

Сгибательное положение таза можно считать важным маркером сформированности новой системы баланса туловища в условиях паралитической осанки у пациентов с ПЦМ.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Бушков Федор Анатольевич – канд. мед. наук, врач-невролог, Реабилитационный центр для инвалидов «Преодоление». E-mail: bushkovfedor@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3001-0985>

Романовская Елена Васильевна – ст. эрготерапевт, Реабилитационный центр для инвалидов «Преодоление». E-mail: rokoko07@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7040-5017>

Усанова Елена Викторовна – эрготерапевт, Реабилитационный центр для инвалидов «Преодоление». E-mail: usanova1973@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0694-5545>

Федоткина Лия Евгеньевна – инструктор по социально-бытовой адаптации, Реабилитационный центр для инвалидов «Преодоление»

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Лившиц А.В., Гольфанд В.Б. Сов. Медицина. 1976; 3: 77–80. [Livshits A.V., Golt'fand V.B. Sov. Meditsina. 1976; 3: 77–80 (in Russian).]
2. Kirshblum SC et al. Predicting neurological recovery in traumatic cervical spinal cord injury. Arch Phys Med Rehabil 1998; 79 (11): 1456–66.
3. Ditunno J. Predicting recovery after spinal cord injury: a rehabilitation imperative. Arch Phys Med Rehab 1999; 80 (4): 361–4.
4. Post MWM, van Asbeck FWA, van Dijk AJ, Schrijvers AJP. Services for spinal cord injured: availability and satisfaction. Spinal Cord 1997; 35: 109–15.
5. Anderson KD. Targeting recovery: Priorities of the spinal cord-injured population. J Neurotrauma. 2004; 21 (10): 1371–83.
6. Kamper D, Barin K, Parnianpour M et al. Preliminary investigation of the lateral postural stability of spinal cord-injured individuals subjected to dynamic perturbations. Spinal Cord. 1999; 37 (1): 40–6.
7. Sprigle S, Maurer C, Holowka M. Development of valid and reliable measures of postural stability. J Spinal Cord Med. 2007; 30 (1): 40–9.
8. Curtis KF, Kindlin COM, Reich KM, Whit DE. Functional reach in wheelchair users: the effects of trunk and lower extremity stabilization. Arch Phys Med Rehabil 1995; 76: 360–67.
9. Maurer CL et al. Effect of seat inclination on seated pressure of individuals with spinal cord injury. Phys Ther 2004; 84: 255–61.
10. Harms M. Effect on wheelchair design on posture and comfort of users. Physiotherapy 1990; 76: 226–71.
11. Hobson DA, Tooms RE. Seated lumbar/pelvic alignment. A comparison between spinal-cord injured and non injured groups. Spine 1992; 17: 293–98.
12. Samuelsson K, Larson H, Thyberg M, Tropp H. Back pain and spinal deformity – common among wheelchair users with spinal cord injuries. Scand J Occupational Ther 1996; 3: 28–32.
13. Bolin I, Bodin P, Kreuter M. Sitting position – Posture and performance in C5-C6 tetraplegia. Spinal Cord 2000; 38: 425–34.
14. Jorgensen V, Elfving B, Opheim A. Assessment of unsupported sitting in patients with spinal cord injury. Spinal Cord 2011; 49 (7): 838–43.
15. Kirshblum SC, Burns SP, Biering-Sorensen F et al. International standards for neurological classification of spinal cord injury (Revised 2011). J Spinal Cord Med 2011; 34 (6): 535–46. DOI: 10.1179/204577211X13207446293695
16. Hall KM, Cohen ME, Wright J et al. Characteristics of the Functional Independence Measure in traumatic spinal cord injury. Arch Phys Med Rehabil 1999; 80 (11): 1471–6.
17. Бушков Ф.А., Романовская Е.В., Усанова Е.В., Федоткина Л.Е. Значение теста Ван-Люшот в оценке функции верхней конечности у пациентов с цервикальной тетраплегией. Фарма-тека. Журн. для практикующих врачей. 2019; 3: 51–6. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2019.3.00-00> [Bushkov F.A., Romanovskaya E.V., Usanova E.V., Fedotkina L.E. Znachenie testa Van-Liushot v otsenke funktsii verkhnei konechnosti u patsientov s tservikal'noy tetraplegiei. Farmateka. Zhurn. dlia praktikuushchikh vrachei. 2019; 3: 51–6. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2019.3.00-00> (in Russian).]
18. Do MC, Bouisset S, Moynot C. Are paraplegics handicapped in the execution of a manual task? Ergonomics. 1985; 28: 1365–75.
19. Sprigle S, Wooten M, Sawacha Z, Thielman G. Relationships among cushion type, backrest height, seated posture, and reach of wheelchair users with spinal cord injury. J Spinal Cord Med. 2003; 26 (3): 236–43.
20. Michaelsen SM, Luta A, Roby-Brami A, Levin MF. Effect of trunk restraint on the recovery of reaching movements in hemiparetic patients. Stroke 2001; 32 (8): 1875–83. DOI: 10.1161/01.str.32.8.1875
21. Lynch SM, Leahy P, Barker SP. Reliability of measurements obtained with a modified functional reach test in subjects with spinal cord injury. Phys Ther 1998; 78: 128–33.

Fedor A. Bushkov – Cand. Sci. (Med.), Rehabilitation center for disabled people "Overcoming". E-mail: bushkovfedor@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3001-0985>

Elena V. Romanovskaya – senior occupational therapist, Rehabilitation center for disabled people "Overcoming". E-mail: rokoko07@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7040-5017>

Elena V. Usanova – occupational therapist, Rehabilitation center for disabled people "Overcoming". E-mail: usanova1973@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0694-5545>

Liia A. Fedotkina – instructor of social adaptation, Rehabilitation center for disabled people "Overcoming"

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.02.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.03.2020

Туннельные невропатии: акцент на синдром кубитального канала

Е.С. Акарачкова¹, О.В. Котова^{✉1}, А.А. Беляев²¹Международное общество «Стресс под контролем», Москва, Россия;²ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия
[✉]ol_kotova@mail.ru

Аннотация

Синдром кубитального канала (СКК) занимает второе место по частоте встречаемости после синдрома карпального канала. Повторяющиеся сгибание и разгибание локтевого сустава, артриты и вальгусные деформации в локтевом суставе увеличивают его уязвимость при травматизации. Достаточно редко встречается двустороннее поражение локтевого нерва. В таких случаях необходимо оценивать наличие предрасполагающих факторов: нарушения обмена веществ, системных заболеваний, таких как сахарный диабет, алкоголизм, дефицит витаминов, анемия, наличие неврологических заболеваний, протекающих с полиневропатиями. Симптомы СКК обычно начинаются медленно, если это не связано с острой травмой. Основными проявлениями локтевого туннельного синдрома являются боль, онемение и/или покалывание. На начальных стадиях заболевания проводится консервативное лечение. Основными консервативными методами лечения СКК являются снижение частоты внешнего сжатия нерва и максимальное исключение сгибания в локтевом суставе. К фармакологическому лечению СКК относят применение нестероидных противовоспалительных препаратов. При лечении СКК, как и других туннельных синдромов, возможно использование биорегуляционных препаратов. Пациенту с СКК при острой боли можно назначить на 2–3 дня нестероидные противовоспалительные препараты с дальнейшим переходом на внутримышечные инъекции препаратов Траумель® С и Козним Композитум 1–3 раза в неделю, курсом от 1 до 3 нед.

Ключевые слова: синдром кубитального канала, невропатия локтевого нерва, диагностика, консервативная терапия, биорегуляционные препараты, Траумель С, Козним Композитум.

Для цитирования: Акарачкова Е.С., Котова О.В., Беляев А.А. Туннельные невропатии: акцент на синдром кубитального канала. Consilium Medicum. 2020 (22); 2: 54–57. DOI: 10.26442/20751753.2020.2.200088

Review

Tunnel neuropathies: focus on cubital tunnel syndrome

Elena S. Akarachkova¹, Olga V. Kotova^{✉1}, Anton A. Beliaev²¹International Society "Stress under control", Moscow, Russia;²Sklifosovsky Research Institute of Emergency, Moscow, Russia
[✉]ol_kotova@mail.ru

Abstract

Cubital tunnel syndrome (CTS) takes second place on the incidence after carpal tunnel syndrome. Repeated elbow joint flexion and extension, arthritides, and valgus in elbow joint increase its vulnerability to traumatization. Bilateral ulnar nerve involvement is quite rare. In these cases, it is necessary to evaluate such predisposing factors as metabolic disorders, systemic disorders such as diabetes mellitus, alcohol use disorders, vitamin deficiency, anemia, various neurologic disorders associated with polyneuropathies. CTS symptoms usually develop slowly in case it is not associated with acute trauma. The main symptoms of ulnar tunnel syndrome include pain, numbness and/or tingling. At the initial stage of the disease conservative treatment is performed. Primary conservative methods of CTS syndrome treatment include decrease of frequency of outside nerve compression and maximal avoidance of ulnar joint flexion. CTS pharmacological treatment includes using non-steroidal anti-inflammatory drugs. In CTS treatment as well as in other tunnel syndromes treatment use of bioregulatory medications is possible. In patients with acute pain in CTS non-steroidal anti-inflammatory drugs can be used with following switch to intramuscular injections of medications Traumeel® C and Coenzyme Compositum 1-3 times a week with the course duration from 1 to 3 weeks.

Key words: cubital tunnel syndrome, ulnar nerve neuropathy, diagnostics, conservative treatment, bioregulatory medications, Traumeel® C, Coenzyme Compositum.

For citation: Akarachkova E.S., Kotova O.V., Beliaev A.A. Tunnel neuropathies: focus on cubital tunnel syndrome. Consilium Medicum. 2020 (22); 2: 54–57. DOI: 10.26442/20751753.2020.2.200088

Введение

Патологию центральной нервной системы врачи разных специальностей, и врачи-неврологи в частности, гораздо лучше знают, чем заболевания периферической нервной системы. Между тем именно поражение периферической нервной системы часто остается недиагностированным, и, соответственно, пациент не получает должного лечения, что приводит к формированию хронических болевых синдромов. В результате растет число пациентов с инвалидизирующими состояниями, что отрицательно сказывается на обществе в целом и экономике в частности.

Туннельные невропатии составляют 1/3 от всех заболеваний периферической нервной системы. В литературе описано около 30 разных форм туннельных невропатий [1].

Под туннельным синдромом (синонимы: компрессионно-ишемическая невропатия, туннельная невропатия, ловушечная невропатия, капканный синдром) принято обозначать комплекс клинических проявлений (чувствительных, двигательных и трофических), обусловленных сдавлением, ущемлением нерва в узких анатомических пространствах (анатомический туннель). Стенки анатомического туннеля являются естественными анатомическими структурами

(кости, сухожилия, мышцы), и в норме через туннель свободно проходят периферические нервы и сосуды. Но при определенных патологических условиях канал сужается, возникает нервно-канальный конфликт [2]. Пациенты, страдающие сахарным диабетом и алкоголизмом, подвержены большему риску развития туннельных синдромов.

Синдром кубитального канала

Существует небольшое число исследований по распространенности локтевой невропатии. Так, в исследовании, проведенном среди населения Италии, заболеваемость составила 20,9%, при этом мужчины болеют чаще, чем женщины [3].

У локтевого нерва есть несколько потенциально опасных участков, где он может быть сдавлен на пути своего следования. Локтевой сустав является наиболее распространенным местом сдавления локтевого нерва, также он может быть поврежден при повреждениях запястья, предплечья и плеча. Профилактика сдавления и ранняя диагностика/лечение важны для дальнейшего прогноза, потому что результат лечения обычно неутешителен, если дело доходит до повреждения аксона.

Синдром кубитального канала (СКК) занимает второе место по частоте встречаемости после синдрома карпального канала. СКК – это сдавление локтевого нерва в кубитальном канале (канал Муше) в области локтевого сустава между внутренним надмыщелком плеча и локтевой костью. В области локтевого сустава локтевой нерв не имеет защитного покрытия в канале. Это является причиной его повышенной восприимчивости к повреждению. Повторяющиеся сгибание и разгибание локтевого сустава, артриты и вальгусные деформации в локтевом суставе увеличивают его уязвимость при травматизации. У некоторых людей во время сгибания в локтевом суставе локтевой нерв может подвергаться подвывиху из ретроэпикондиллярной борозды медиально над медиальным надмыщелком [4]. Было показано, что у пациентов с СКК давление, зарегистрированное между локтевым нервом и вышележащей аркадой, увеличилось до 200 мм рт. ст. при сгибании локтевого сустава или во время изометрического сокращения мышцы *m. flexor carpi ulnaris*. Напротив, при разгибании локтевого сустава давление уменьшается до 19 мм рт. ст. [5]. Повторное сгибание в локтевом суставе вызывает растяжение локтевого нерва, что приводит к пережатию его в кубитальном канале. Во время сгибания локтевого сустава под углом 45° сгибаемая мышца *m. carpi ulnaris aponeurosis* растягивается на 5 мм в длину и дополнительно сужает кубитальный канал [6].

Причины СКК:

1. Часто повторяющиеся сгибания в локтевом суставе. Поэтому СКК относят к синдрому чрезмерного использования. То есть нарушение может возникать в отсутствие очевидного травматического повреждения, при обычных часто повторяющихся движениях (чаще всего связанных с определенной профессиональной деятельностью).
2. Прямая травма также может способствовать развитию СКК, например, при опоре на локоть во время сидения (в частности, офисные служащие, работа которых связана с использованием компьютеров).

Достаточно редко встречается двустороннее поражение локтевого нерва. В таких случаях необходимо оценивать наличие предрасполагающих факторов: нарушения обмена веществ, системных заболеваний, таких как сахарный диабет, алкоголизм, дефицит витаминов, анемия, наличие неврологических заболеваний, протекающих с полиневропатиями [7]. В литературе описаны случаи двустороннего поражения локтевого нерва у людей определенных профессий, например, у поваров, делающих пиццу, у которых происходит патологическое воздействие на локтевой нерв, связанное с биомеханическим повреждением при повторяющихся и сильных движениях рук и локтей [8]. Также описывают двустороннее поражение локтевых нервов, индуцированное лекарственными препаратами. R. Rothenberg и соавт. описывают пациента с псориатическим артритом, у которого развилась периферическая невропатия (двусторонний СКК) при приеме naproxena [9]. Другие авторы описывали двусторонний СКК при использовании антипсихотиков I поколения [10].

Клинические проявления

Симптомы СКК обычно начинаются медленно, если это не связано с острой травмой. Основными проявлениями локтевого туннельного синдрома являются боль, онемение и/или покалывание. Парестезии ощущаются в латеральной части плеча и иррадиируют в мизинец и половину IV пальца. Это обычно связано со сгибанием локтя, особенно ночью. Если болезнь не связана с острым повреждением локтевого сустава, боль не является доминирующей особенностью, однако некоторые пациенты могут жаловаться на боль из-за чрезмерного использования сгибателей предплечья. Вначале неприятные ощущения и боль возникают только при давлении на локоть или после продолжительного его сгибания.

В более выраженной стадии боль и онемение чувствуются постоянно. Другим признаком заболевания является слабость в руке. Она проявляется потерей «уверенности» в руке, неловкостью в ней, например, из нее начинают выпадать предметы при каких-то обычных действиях. В запущенных стадиях кисть на больной руке начинает худеть, формируется атрофия мышц (клинически: появляются ямки между костями) [11].

Диагностика

Диагноз традиционно опирается на историю болезни, физикальное обследование и функциональную диагностику – электромиографию.

На ранних стадиях заболевания единственным проявлением может быть потеря чувствительности на локтевой стороне мизинца, также можно обнаружить слабость мышц предплечья.

При стертой клинической картине верификации диагноза СКК необходимо использовать следующие тесты [12]:

- Тест Тинеля – возникновение боли в латеральной части плеча, иррадиирующей в безымянный палец и мизинец при поколачивании молоточком над областью прохождения нерва в области медиального надмыщелка.
- Эквивалент симптома Фалена – резкое сгибание локтя вызывает парестезии в безымянном пальце и мизинце.
- Тест Фромена. Из-за слабости *abductor pollicis brevis* и *flexor pollicis brevis* можно обнаружить чрезмерное сгибание в межфаланговом суставе большого пальца на пораженной руке в ответ на просьбу удерживать бумагу между большим и указательным пальцем.
- Тест Вартембура. Пациенты с более выраженной мышечной слабостью могут жаловаться на то, что при засовывании руки в карман мизинец отводится в сторону (не заходит в карман).
- Ультразвуковое исследование (УЗИ) также предлагают в качестве метода скрининга и последующей визуализации у пациентов с локтевой невропатией с СКК, поскольку УЗИ может определять морфологические изменения и степень поражения локтевого нерва в локтевом суставе [13]. Недавний метаанализ показал, что у здоровых испытуемых площадь поперечного сечения локтевого нерва в разных местах локтевого сустава редко превышает 10 мм, и это можно рассматривать как точку отсчета для диагностики компрессии локтевого нерва в кубитальном канале [14].

Лечение

На начальных стадиях заболевания проводится консервативное лечение. Основными консервативными методами лечения СКК у пациентов с легкими или умеренными симптомами являются снижение частоты внешнего сдавливания нерва и максимальное исключение сгибания в локтевом суставе. Ожидается, что это уменьшит нагрузку на локтевой нерв. Было предложено использовать шину на локтевой сустав, наложения, а также физиотерапию. Рекомендуется фиксировать локтевой сустав в разгибательном положении на ночь с помощью ортезов, держать руль автомобиля разогнутыми в локтях руками, выпрямлять локоть при пользовании мышью компьютера, подкладывать мягкую подушечку под локоть во время работы на компьютере. Было показано, что у пациентов с легкими симптомами консервативное лечение оказалось полезным примерно в 90% случаев; однако только 38% пациентов с умеренными симптомами хорошо реагируют на консервативную терапию [15].

К фармакологическому лечению СКК относят применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Если применение НПВП, физиотерапия, ортопедические методы воздействия в течение 1 нед не оказали положительного влияния, рекомендуется проведение инъекции анестетика с гидрокортизоном. Однако исследования с использованием инъекций кортикостероидов под УЗИ-

контролем в области локтевого сустава показали противоречивые результаты [16, 17].

При лечении СКК, как и других туннельных синдромов, возможно использование биорегуляционных препаратов. Данная терапия направлена на укрепление и поддержку внутренних саногенетических механизмов больного путем восстановления ауторегуляционных систем организма. В частности, в основе действия средств данного класса лежит вспомогательная иммунологическая реакция, заключающаяся в нормализации аутоиммунных процессов посредством регуляции выделения в очаге воспаления про- и противовоспалительных цитокинов. Одним из известных представителей данной группы лекарственных средств является препарат Траумель® С («Биологише Хайльмиттель Хеель ГмбХ»). Это биорегуляционное средство, включающее в свой состав ряд растительных и минеральных компонентов, потенцирующих друг друга и обуславливающих широкий спектр действия препарата (противовоспалительное, анальгезирующее, антиэкссудативное, кровоостанавливающее, регенерирующее и иммуномодулирующее действие) [18, 19]. Траумель® С с его многокомпонентной рецептурой обладает многоцелевым иммуномодулирующим действием, противовоспалительным, или скорее «регулирующим воспаление», действием, при этом препарат не оказывает влияния на путь синтеза простагландинов и, таким образом, может применяться в качестве безопасной альтернативы НПВП [20–22]. Таким образом, можно назначить пациенту с СКК при острой боли 2–3 дня НПВП с дальнейшим переходом на внутримышечные инъекции Траумель® С и Коэнзим Композитум (по одной ампуле каждого препарата) 1–3 раза в неделю, курсом от 1 до 3 нед.

Если эффективность указанных мероприятий оказалась недостаточной, то выполняется операция. Хирургическое лечение становится вопросом для пациентов с постоянными симптомами, сопровождающимися сенсорными изменениями и мышечной атрофией. Существует несколько методик хирургического освобождения нерва, но все они так или иначе подразумевают перемещение нерва кпереди от внутреннего надмыщелка. Систематический обзор показал, что простая декомпрессия и декомпрессия с транспозицией одинаково эффективны при СКК. Однако операция декомпрессии с транспозицией связана с большим количеством раневых инфекций, чем простая декомпрессия [23].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Литература/References

1. Левин О.С. Полинейропатии. М.: Медицинское информационное агентство, 2005. [Levin O.S. Polyneuropathy. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2005 (in Russian).]
2. Аль-Замил М.Х. Карпальный синдром. Клиническая неврология. 2008; 1: 41–5. [Al-Zamil M.Kh. Karpal'nyi sindrom. Klinicheskaya neurologia. 2008; 1: 41–5 (in Russian).]
3. Mondelli M, Giannini F, Ballerini M et al. Incidence of ulnar neuropathy at the elbow in the province of Siena (Italy). J Neurol Sci 2005; 234 (1–2): 5–10.
4. https://www.rmj.ru/articles/bolevoy_sindrom/Tunnelynye_sindromy_ruki/#ixzz6HvBFT35n
5. Werner CO, Ohlin P, Elmqvist D. Pressures recorded in ulnar neuropathy. Acta Orthop Scand 1985; 56 (5): 404–6.
6. Robertson C, Saratsiotis J. A review of compressive ulnar neuropathy at the elbow. J Manipulative Physiol Ther 2005; 28: 345.
7. Wei YP, Yang SW. Simultaneous bilateral ulnar neuropathy: an unusual complication caused by neuroleptic treatment-induced tardive dyskinesia: A Case Report. Medicine (Baltimore) 2019; 98 (45): e17863. DOI: 10.1097/MD.00000000000017863
8. Vimercati L, Lorusso A, L'Abbate N et al. Bilateral carpal tunnel syndrome and ulnar neuropathy at the elbow in a pizza chef. BMJ Case Rep 2009; 2009: 1293.
9. Rothenberg R, Sufit R. Drug-induced peripheral neuropathy in a patient with psoriatic arthritis. Arthritis Rheum 1987; 30: 221–4.

10. Sampath G, Panduranga A. Bilateral ulnar nerve paralysis: an unreported complication of drug-induced extrapyramidal rigidity. *Aust N Z J Psychiatry* 1997; 31: 427–8.
11. Idler RS. General principles of patient evaluation and nonoperative management of cubital syndrome. *Hand Clin* 1996; 12 (2): 397–403.
12. Мозолевский Ю.В. Заболевания периферической нервной системы. Практическое руководство. М.: МЕДпресс-информ, 2019.
[Mozolevsky Yu.V. Diseases of the peripheral nervous system. A practical guide. Moscow: MEDpress-inform, 2019 (in Russian).]
13. Terayama Y, Uchiyama S, Ueda K et al. Optimal Measurement Level and Ulnar Nerve Cross-Sectional Area Cutoff Threshold for Identifying Ulnar Neuropathy at the Elbow by MRI and Ultrasonography. *J Hand Surg Am* 2018; 43 (6): 529–36.
14. Chang KV, Wu WT, Han DS, Özçakar L. Ulnar Nerve Cross-Sectional Area for the Diagnosis of Cubital Tunnel Syndrome: A Meta-Analysis of Ultrasonographic Measurements. *Arch Phys Med Rehabil* 2018; 99 (4): 743–57.
15. Dellon AL, Hament W, Gittelshon A. Nonoperative management of cubital tunnel syndrome: an 8-year prospective study. *Neurology* 1993; 43 (9): 1673–7.
16. Hong CZ, Long HA, Kanakamedala RV et al. Splinting and local steroid injection for the treatment of ulnar neuropathy at the elbow: clinical and electrophysiological evaluation. *Arch Phys Med Rehabil* 1996; 77 (6): 573–7.
17. VanVeen KE, Alblas KC, Alons IM et al. Corticosteroid injection in patients with ulnar neuropathy at the elbow: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Muscle Nerve* 2015; 52 (3): 380–5.
18. Хайне Х. Иммунологическая воспалительная реакция, вызванная антигомтоксической терапией воспалительных заболеваний суставов. Биологическая медицина. 1999; 1: 5–8.
[Khaine Kh. Immunologicheskaya vospalitel'naya reaktsiia, vyzvannaia antigomtoksicheskoi terapiiei vospalitel'nykh zabolevanii sustavov. Biologicheskaya meditsina. 1999; 1: 5–8 (in Russian).]
19. Dietz A-R. Possibilities for a lymph therapy with diabetic polyneuropathy: Matrix therapy with type II diabetes: a practice-based study [in German]. *Biol Med* 2000; 29 (1): 4–9.
20. Porozov S, Cahalon L, Weiser M et al. Inhibition of IL-1b and TNF-a secretion from resting and activated human immunocytes by the homeopathic medication Traumeel R S. *Clin Dev Immunol* 2004; 11 (2): 143–9.
21. Seilheimer B, Wierzbacz C, Gebhardt R. Influence of Traumeel on cultured chondrocytes and recombinant human matrix metalloproteinases: implications for chronic joint diseases. *Eur J Integr Med* 2009; 1 (4): 252–3.
22. St Laurent G, Tackett M, McCaffrey T, Kapranov P. Deep sequencing transcriptome analysis of Traumeel therapeutic action in wound healing (THU0016). *Ann Rheum Dis* 2013; 72 (Suppl. 3).
23. Caliendo P, La Torre G, Padua R et al. Treatment for ulnar neuropathy at the elbow. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 11: CD006839.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Акарачкова Елена Сергеевна – д-р мед. наук, врач-невролог, президент международного общества «Стресс под контролем»

Котова Ольга Владимировна – канд. мед. наук, врач-невролог, вице-президент международного общества «Стресс под контролем». E-mail: ol_kotova@mail.ru

Беляев Антон Андреевич – врач-невролог, мл. науч. сотр. отд-ния неотложной сосудистой хирургии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского»

Elena S. Akarachkova – D. Sci. (Med.), International Society "Stress under control"

Olga V. Kotova – Cand. Sci. (Med.), International Society "Stress under control". E-mail: ol_kotova@mail.ru

Anton A. Beliaev – neurologist, Sklifosovsky Research Institute of Emergency

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.03.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.03.2020

Коррекция генерализованной миофиксации при вертеброгенных дорсопатиях методами лечебной гимнастики

К.Б. Петров[✉], Н.А. Ивонина, Т.В. Митичкина

Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Новокузнецк, Россия

[✉]79059109919@yandex.ru

Аннотация

В статье рассмотрены современные представления о мышечно-тонических реакциях при вертеброгенных дорсопатиях, проявляющихся в виде миофиксации – обширного напряжения мышц, распространяющегося далеко за пределы пораженного позвоночно-двигательного сегмента. В рамках миофиксации выделены три неспецифических рефлексорно-мышечных синдрома: патологической стабилизации ортостатической или локомоторной синергии туловища и разгибательно-приводяще-пронаторной синергии руки. Подробно рассмотрены приемы лечебной гимнастики, направленные на коррекцию каждого из вариантов миофиксации.

Ключевые слова: миофиксация, дорсопатия, мышцы, реабилитация, методики, лечебная гимнастика.

Для цитирования: Петров К.Б., Ивонина Н.А., Митичкина Т.В. Коррекция генерализованной миофиксации при вертеброгенных дорсопатиях методами лечебной гимнастики. Consilium Medicum. 2020 (22); 2: 58–64. DOI: 10.26442/20751753.2020.2.190615

Best Practice

Correction of generalized myofixation in vertebral dorsopathies by the methods of therapeutic gymnastics

Konstantin B. Petrov[✉], Natalya A. Ivonina, Tatiana V. Mitichkina

Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – Branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk, Russia

[✉]79059109919@yandex.ru

Abstract

The article discusses modern ideas about muscular-tonic reactions in vertebral dorsopathies, manifested in the form of myofixation – an extensive muscle tension extending far beyond the affected vertebral motor segment. As part of myofixation, three nonspecific muscular reflex syndromes have been identified: pathological stabilization of orthostatic or locomotor synergy of the trunk and extensor-adductive-pronatory synergy of the hand. The methods of therapeutic gymnastics aimed at correcting each of the myofixation options are considered in detail.

Key words: myofixation, dorsopathy, muscles, rehabilitation, methods, therapeutic gymnastics.

For citation: Petrov K.B., Ivonina N.A., Mitichkina T.V. Correction of generalized myofixation in vertebral dorsopathies by the methods of therapeutic gymnastics. Consilium Medicum. 2020 (22); 2: 58–64. DOI: 10.26442/20751753.2020.2.190615

Изменения в деятельности скелетных мышц являются обязательным компонентом клинической картины вертеброгенных дорсопатий (ВД) [1]. Согласно В.П. Веселовскому [2], при обострении дискогенных болей вначале возникает так называемая генерализованная миофиксация (ГМ), охватывающая весь позвоночник, плечевой и тазовый пояс. По мнению автора, она призвана выполнять роль стабилизатора пораженного позвоночно-двигательного сегмента. Однако, будучи неадекватно избыточной в условиях доступной больному произвольной активности, ГМ неминуемо сказывается на общей подвижности позвоночника, а также крупных суставов и служит основой для формирования компенсаторных двигательных суррогатов [3].

Дальнейшие исследования топографии ГМ позволили выделить в ее рамках несколько неспецифических рефлексорно-мышечных синдромов (НРМС), представляющих, по сути, патологически стабилизированные статико-локомоторные синергии [4].

Оказалось, что большинство патоморфологических субстратов ВД [5], независимо от уровня их локализации (шейный, грудной или поясничный отдел позвоночника) и характера вызываемой ими клиники, способствуют закономерному тоническому напряжению многосуставных мышц позвоночника, а также крупных постуральных мышц туловища и конечностей. Как правило, при этом наблюдается один из двух вариантов генерализованного перераспределения мышечного тонуса в виде патологической стабилизации ортостатической или локомоторной синергии [6].

Первый из них характеризуется преимущественно гомолатеральной субъективной и объективной симптоматикой, а второй – отчетливыми диагонально-контралатеральными закономерностями. Оба описанных НРМС нередко дополняются патологической стабилизацией разгибательно-приводяще-пронаторной синергии руки (РППС), охватывающей соответствующие мышечные группы верхне-квадрантной зоны [7].

Одна из главных задач лечебной гимнастики при обострении ВД заключается в ослаблении выраженности МФ как чрезмерной саногенетической защиты [8]. В этой связи настоящая работа посвящается изложению специально разработанных или адаптированных приемов лечебной гимнастики, направленных на коррекцию отдельных НРМС. При этом термины «ипсилатеральный» и «контралатеральный» имеют отношение к стороне НРМС, совпадающей, как правило, с локализацией болевого синдрома. Изложенные ниже методики можно использовать и без учета особенностей топографии НРМС, выполняя их асимметричные варианты сначала в одну, а затем – в другую сторону. Каждое из описанных упражнений рекомендуется повторять 5–10 раз.

Упражнения для торможения ортостатической синергии и ее элементов

Торможение ортостатической синергии в положении лежа на спине

Исходное положение (ИП): лежа на спине, ноги согнуты в коленных и тазобедренных суставах, стопы стоят на

Рис. 1. Торможение ортостатической синергии в положении лежа на спине.

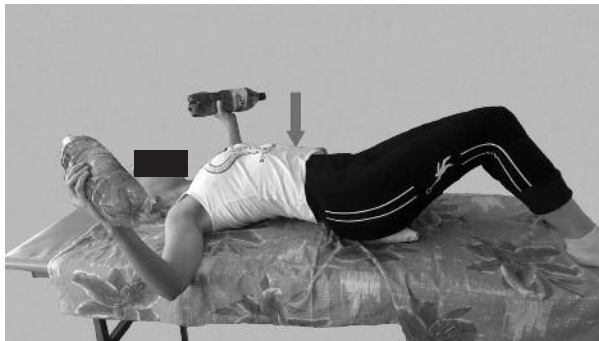
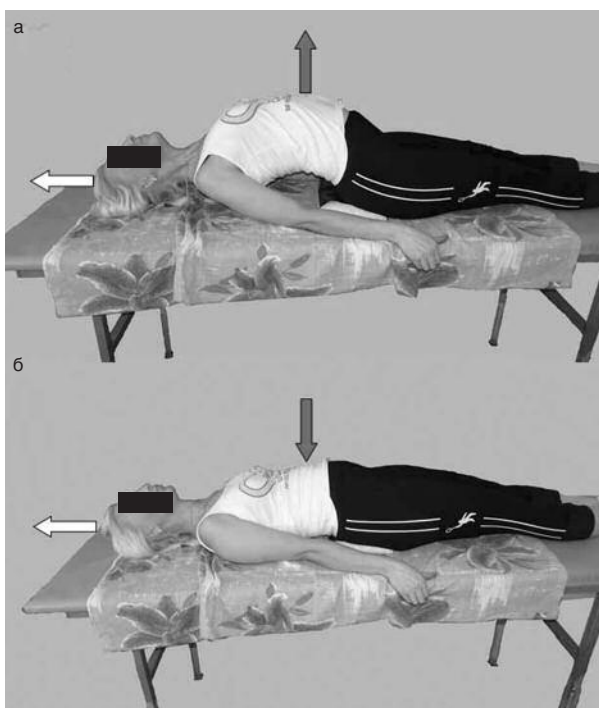


Рис. 2. Торможение ортостатической синергии в положении лежа на спине волнообразными движениями туловища: а – прогибание позвоночника; б – прижимание спины к поверхности опоры.



горизонтальной опоре, под таз подложена подушечка; руки согнуты под прямым углом в локтевых и плечевых суставах, плечи максимально утированы кнаружи, кисти супинированы и удерживают на весу гантели (2–4 кг); пациент с силой прижимает поясничный отдел позвоночника к поверхности кушетки, сохраняя это положение в течение 30–60 с. Затем следует расслабление, руки с гантелями располагаются на кушетке на уровне бедер для кратковременного отдыха (рис. 1).

Торможение ортостатической синергии в положении лежа на спине волнообразными движениями туловища

ИП: лежа на спине на коврике, ноги согнуты в коленях, руки вдоль туловища. Пациент слегка прогибает грудной отдел позвоночника, приподнимая грудную клетку (рис. 2, а), одновременно пытается «удлинить» шею. После кратковременного отдыха в ИП больной старается прижать грудной и поясничный отделы позвоночника к опоре, слегка приподнимая при этом крестец и опять «удлиняя» шею (рис. 2, б). Обе позы сохраняются в течение 10–15 с и более.

Рис. 3. Торможение ортостатической синергии изометрическим вытяжением позвоночника в положении стоя.



Рис. 4. Торможение ортостатической синергии изометрическим вытяжением позвоночника в положении лежа.



Торможение ортостатической синергии изометрическим вытяжением позвоночника в положении стоя

ИП: стоя, ноги врозь. Пациент поднимается на носки, вытягивая вверх ипсилатеральную НРМС и болевому синдрому руку и смещая центр тяжести тела на одноименную ногу. Сохраняя заданную позу в течение 4–6 с, больной пытается «расти вверх», удлиняя шею. После кратковременного отдыха в ИП упражнение повторяется при участии контрлатеральных конечностей. Не следует задерживать дыхание (рис. 3).

Торможение ортостатической синергии изометрическим вытяжением позвоночника в положении лежа

ИП: лежа на животе на коврике, ноги выпрямлены, локти согнуты, ладони располагаются под одноименными плечевыми суставами. Пациент медленно приподнимает голову, пытаясь «удлинить» при этом шею, затем, помогая себе руками, приподнимает плечевой пояс и верхнюю часть грудной клетки (таз не должен отрываться от коврика). Заданная поза сохраняется 6–10 с, затем следует кратковременный отдых в ИП (рис. 4).

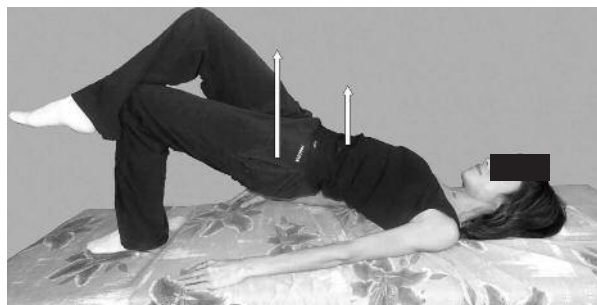
Торможение ортостатической синергии в положении сидя верхом на стуле

ИП: пациент сидит верхом на стуле или скамье, опираясь кулаками о сиденье у себя за спиной, ноги согнуты. Во время

Рис. 5. Торможение ортостатической синергии в положении сидя верхом на стуле.



Рис. 6. Торможение ортостатической синергии асимметричными упражнениями в положении лежа на спине.



выдоха больной пытается плавно встать со стула, помогая себе руками и «удлиняя» шею. Дыхание произвольное. Заданная поза сохраняется 3–6 с, затем следует кратковременный отдых в ИП (рис. 5).

Торможение ортостатической синергии асимметричными упражнениями в положении лежа на спине

ИП: лежа на спине, согнутая ипсилатеральная голень лежит на колене другой выпрямленной ноги. Пациент усиливает поясничный лордоз и отрывает таз от поверхности кушетки, сохраняя заданную позу 5–10 с (рис. 6).

Торможение ортостатической синергии асимметричными упражнениями в положении стоя на четвереньках

ИП: стоя на коленях и кистях на кушетке, ноги согнуты в тазобедренных и коленных суставах под прямым углом. Пациент осуществляет боковой прогиб туловища в сторону НРМС, что способствует стретчингу паравертебральных мышц на выпуклой стороне. Уровень бокового наклона в грудном отделе позвоночника устанавливается поднятием или опусканием рук. Для нижнегрудного отдела руки выпрямлены и упираются ладонями в кушетку (рис. 7, а); для среднегрудного – согнуты в локтевых суставах и упираются в кушетку локтями (рис. 7, б), для верхнегрудного – выпрямлены в плечевых и локтевых суставах, перекрещены и свисают с кушетки (рис. 7, в).

Первая фаза: больной делает вдох и напрягает мышцы спины в течение 9–11 с.

Рис. 7. Торможение ортостатической синергии асимметричными упражнениями в положении стоя на четвереньках: а – положение для воздействия на нижнегрудной отдел позвоночника; б – положение для воздействия на среднегрудной отдел позвоночника; в – положение для воздействия на верхнегрудной отдел позвоночника.

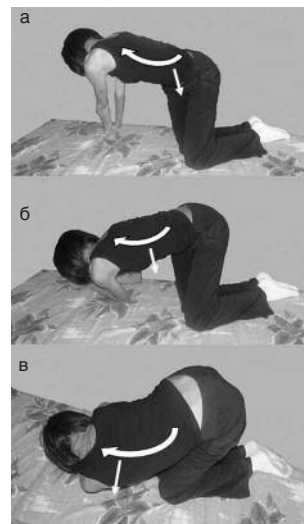
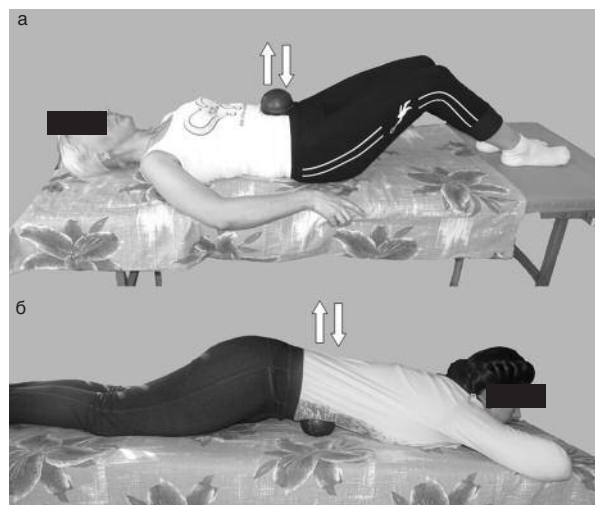


Рис. 8. Торможение ортостатической синергии асимметричными упражнениями в положении лежа на животе.



Рис. 9. Торможение ортостатической синергии диафрагмальным дыханием и грузом: а – в положении на спине, б – в положении на животе.



Вторая фаза: больной делает выдох в течение 6–8 с и расслабляется.

Торможение ортостатической синергии асимметричными упражнениями в положении лежа на животе

Рис. 10. Торможение локомоторной синергии асимметричными вращениями плечевого пояса в коленно-кистевом положении.



Рис. 11. Торможение локомоторной синергии асимметричными вращениями тазового пояса в коленно-кистевом положении.



Рис. 12. Торможение локомоторной синергии попеременным подниманием ног из коленно-кистевом положении.



ИП: лежа на животе, туловище выдвинуто за головной край кушетки до уровня тазобедренных суставов, ноги фиксированы ремнем или удерживаются методистом. Радиальный край ипсилатеральной НРМС кисти упирается в мышцы поясницы сразу же выше крыла подвздошной кости, другая рука выпрямлена и направлена краниально. Пациент пытается придать туловищу горизонтальное положение, одновременно оказывая давление ипсилатеральной рукой и вытягивая вперед контрлатеральную верхнюю конечность (рис. 8).

Торможение ортостатической синергии диафрагмальным дыханием и грузом

ИП: лежа на спине, на область пупка устанавливается гимнастическое ядро весом не менее 3 кг. Пациент дышит животом, пытаясь во время вдоха приподнять груз мышцами диафрагмы и брюшного пресса, задержать дыхание на несколько секунд, а после этого максимально расслабиться на выдохе (рис. 9, а).

Рис. 13. Торможение локомоторной синергии в положении сидя «по-щенячьи».



Рис. 14. Торможение локомоторной синергии упражнением «индийский шаг».



Примечание. Если больной не способен долго лежать на спине из-за болей, упражнение проводят в положении лежа животом на гимнастическом ядре или на овальном булжнике. Пациент также производит пролонгированный вдох животом и максимально расслабляется в фазу выдоха (рис. 9, б).

Упражнения для торможения локомоторной синергии и ее элементов

Торможение локомоторной синергии асимметричными вращениями плечевого пояса в коленно-кистевом положении

ИП: коленно-кистевое, контрлатеральная рука обнимает противоположную половину грудной клетки ниже подмышечной впадины. Пациент совершает повторные движения, пытаясь достать контрлатеральным плечевым суставом до плоскости опоры (рис. 10).

Торможение локомоторной синергии асимметричными вращениями тазового пояса в коленно-кистевом положении

ИП: коленно-кистевое, голова опущена. Пациент пытается подтянуть ипсилатеральное колено к противоположной половине груди (рис. 11).

Рис. 15. Торможение локомоторной синергии диагональным приведением бедра в положении лежа на спине.



Рис. 16. Торможение локомоторной синергии в положении сидя на стуле.



Торможение локомоторной синергии попеременным подниманием ног из коленно-кистевое положение

ИП: коленно-кистевое. Больной производит медленное поднятие напряженной прямой ноги (попеременно – левой и правой), при этом голова поднимается вместе с ногой (рис. 12).

Торможение локомоторной синергии в положении сидя «по-щенячьи»

ИП: сидя на пятках, выпрямленные руки опираются о пол впереди от коленных суставов, подбородок прижат к груди. Пациент медленно садится «по-щенячьи» на ипсилатеральное НРМС бедро, пытаясь растянуть напряженные и болезненные мышцы (рис. 13).

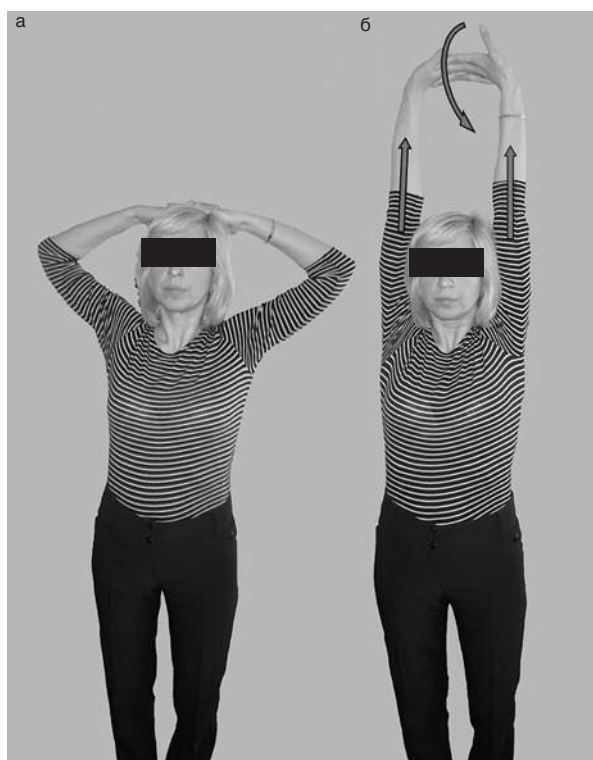
Торможение локомоторной синергии упражнением «индийский шаг»

ИП: стоя пациент сгибает, отрывая от пола, ипсилатеральную ногу, и поднимает вверх контрлатеральную руку. Фиксируя эту позу, больной несколько раз приподнимается на носок опорной конечности, стараясь пружинящими движениями еще больше вытянуть руку вверх. Дыхание произвольное. Упражнение повторяется с заменой участвующих конечностей на противоположные (рис. 14).

Рис. 17. Торможение РППС руки двухсторонней гиперпронацией предплечий.



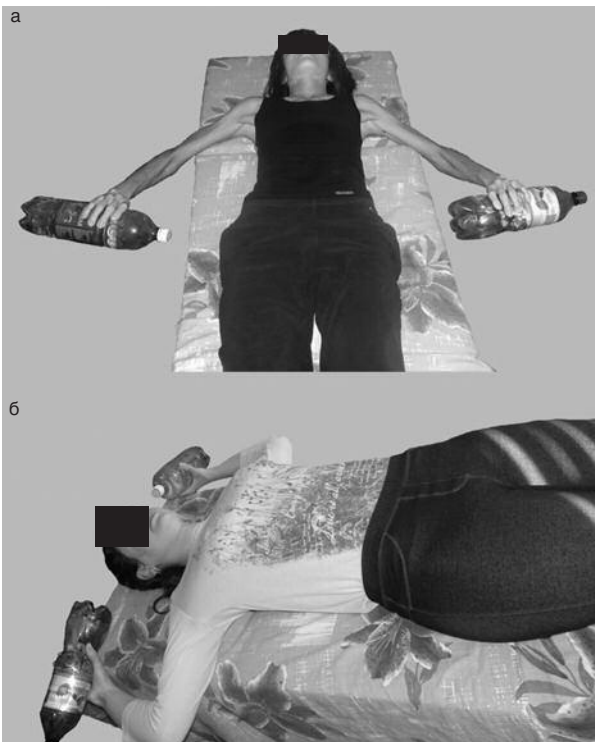
Рис. 18. Торможение РППС руки двухсторонней пронацией предплечий в замке: а – ИП; б – конечное положение.



Торможение локомоторной синергии диагональным приведением бедра в положении лежа на спине

ИП: лежа на спине на коврике; обе кисти обнимают колени согнутой в коленном и тазобедренном суставе ипсилатеральной ноги; контрлатеральная нога также согнута в коленном суставе и упирается стопой в плоскость горизонтальной опоры. Пациент притягивает ипсилатеральное бедро обеими руками к противоположной половине груди и одновременно приподнимает таз, опираясь на противоположную ногу (рис. 15).

Рис. 19. Торможение РППС руки удерживанием гантелей в положении лежа на спине: а – первая фаза; б – вторая фаза.



Торможение локомоторной синергии в положении сидя на стуле

ИП: сидя на краю стула, колени расставлены, руки полусогнуты. Опираясь на ипсилатеральную ногу, больной тянет контралатеральную руку вперед и вверх (другая рука упирается в одноименное бедро), стараясь одновременно «удлинить» шею. Заданная поза поддерживается 3–6 с. После кратковременного отдыха упражнение повторяется со сменой конечностей (рис. 16).

Упражнения для торможения разгибательно-приводяще-пронаторной синергии руки и ее элементов

Торможение РППС двухсторонней гиперпронацией предплечий

ИП: стоя, обе руки вытянуты кверху, кисти сжаты в кулаки. Пациент с силой осуществляет вращение кистей внутрь с одновременной внутренней ротацией в плечевых суставах, удерживая некоторое время руки в этом положении. Для отягощения и придания инерции движению можно использовать гантели небольшой массы – 2–4 кг (рис. 17).

Торможение РППС с помощью двухсторонней пронации предплечий в замке

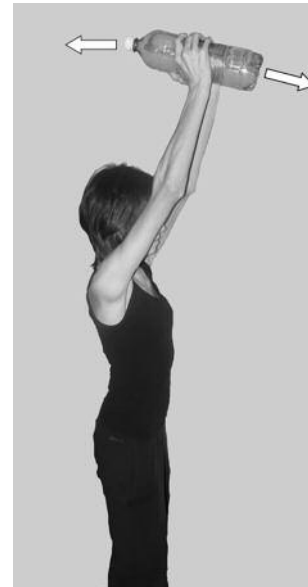
ИП: стоя, пальцы рук сплетены в «замок» и уложены ладонями вниз на темя (рис. 18, а). Пациент выпрямляет руки в локтевых суставах, поднимая сплетенные кисти над головой, одновременно гиперпронируя предплечья и поворачивая ладони кверху. Поднимаясь на носки и вытягиваясь вверх всем телом, больной старается не усиливать поясничный лордоз (рис. 18, б).

Торможение РППС удерживанием гантелей в положении лежа на спине

ИП: лежа на спине, ноги согнуты в коленных и тазобедренных суставах, стопы стоят на горизонтальной опоре.

Первая фаза: руки согнуты под прямым углом в локтевых и плечевых суставах, плечи максимально ротированы кнутри, предплечья направлены каудально, пронированы,

Рис. 20. Торможение РППС руки с использованием рефлексов равновесия, а также гравитационных и инерционных сил.



кисти сжаты в кулаки и удерживают на весу гантели (2–4 кг). Стараясь не отрывать лопатки от пола и не усиливая поясничный лордоз, пациент сохраняет заданное положение в течение 30–60 с. Затем следует расслабление, руки с гантелями располагаются на кушетке на уровне бедер для кратковременного отдыха (рис. 19, а).

Вторая фаза: плечи максимально ротируются кнаружи, так, чтобы предплечья были направлены краниально, супинированы, кисти сжаты в кулаки и удерживают на весу гантели. Упражнение повторяется (рис. 19, б).

Торможение РППС с использованием рефлексов равновесия, а также гравитационных и инерционных сил

ИП: стоя, обе руки удерживают над головой гантель массой 2–4 кг. Пациент перемещает ее слегка вперед и назад, стараясь не усиливать поясничный лордоз, не изменять положения туловища и, особенно, таза (рис. 20).

Заключение

Наш многолетний клинический и педагогический опыт показывает, что знание специалистом по лечебной физкультуре основных патофизиологических механизмов рефлекторных и компрессионных синдромов ВД позволяет ему добиваться лучших результатов путем рационального применения разных методов лечебной гимнастики, направленных на своевременное купирование патофизиологических, патоморфологических и патобиомеханических расстройств при данной патологии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Попелянский Я.Ю. Ортопедическая неврология (вертеброневрология): руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2003. [Popelyansky Y.Yu. Orthopedic neurology (vertebro-neurology): a guide for doctors. Moscow: MEDpress-inform, 2003 (in Russian).]
2. Веселовский В.П. Практическая вертеброневрология и мануальная терапия. Рига, 1991. [Veselovsky V.P. Practical vertebral neurology and manual therapy. Riga, 1991 (in Russian).]

3. Попелянский Я.Ю., Веселовский В.П., Попелянский А.Я. и др. Миофасциальный синдром в патогенезе поясничного остеохондроза. Невропатология и психиатрия. 1984; 4: 503–7. [Popelianskii Ya.Yu., Veselovskii V.P., Popelianskii A.Ya. et al. Miofatsitsial'nyy sindrom v patogeneze poiasnichnogo osteokhondroza. Nevropatologiya i psikiatriya. 1984; 4: 503–7 (in Russian).]
4. Петров К.Б. Лечебная гимнастика при остеохондрозе позвоночника с позиции врача лечебной физкультуры. Лечебная физкультура и спортивная медицина. 2017; 140 (2): 42–9. [Petrov K.B. Lechebnaia gimnastika pri osteokhondroze pozvonochnika. Chast' 1. Kliniko-patofiziologicheskie osobennosti osteokhondroza pozvonochnika s pozitsii vracha lechebnoi fizkul'tury. Lechebnaia fizkul'tura i sportivnaia meditsina. 2017; 140 (2): 42–9 (in Russian).]
5. Шмидт И.Р. Остеохондроз позвоночника: этиология и профилактика. Новосибирск: Наука, 1992. [Schmidt I.R. Osteochondrosis of the spine: etiology and prevention. Novosibirsk: Nauka, 1992 (in Russian).]
6. Петров К.Б. Стволовые неспецифические рефлекторно-мышечные синдромы. Consilium Medicum. 2017; 19 (2.1): 44–8. [Petrov K.B. Stem nonspecific reflex-muscular syndromes. Consilium Medicum. 2017; 19 (2.1): 44–8 (in Russian).]
7. Петров К.Б. Неспецифические рефлекторно-мышечные синдромы при патологии двигательной системы. Синдром патологической стабилизации разгибательно-приводяще-пронаторной синергии руки. Лечебная физкультура и спортивная медицина. 2016; 134 (2): 48–54. [Petrov K.B. Nespetsificheskie reflektorno-myshechnye sindromy pri patologii dvigatel'noi sistemy. Sindrom patologicheskoi stabilizatsii razgibatel'no-privodiashche-pronatornoi sinergii ruki. Lechebnaia fizkul'tura i sportivnaia meditsina. 2016; 134 (2): 48–54 (in Russian).]
8. Петров К.Б. Лечебная гимнастика при остеохондрозе позвоночника. Часть 2. Задачи лечебной гимнастики у больных остеохондрозом позвоночника. Лечебная физкультура и спортивная медицина. 2017; 141 (3): 44–8. [Petrov K.B. Lechebnaia gimnastika pri osteokhondroze pozvonochnika. Chast' 2. Zadachi lechebnoi gimnastiki u bol'nykh osteokhondrozom pozvonochnika. Lechebnaia fizkul'tura i sportivnaia meditsina. 2017; 141 (3): 44–8 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Петров Константин Борисович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. лечебной физкультуры и физиотерапии НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: 79059109919@yandex.ru

Ивонина Наталья Анатольевна – канд. мед. наук, доц. каф. лечебной физкультуры и физиотерапии НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО

Митичкина Татьяна Викентьевна – канд. мед. наук, доц. каф. лечебной физкультуры и физиотерапии НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО

Konstantin B. Petrov – D. Sci. (Med.), Prof., Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – Branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: 79059109919@yandex.ru

Natalya A. Ivonina – Cand. Sci. (Med.), Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – Branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Tatiana V. Mitichkina – Cand. Sci. (Med.), Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – Branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.09.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.03.2020

На приеме пациент с острой головной болью: тактика врача

А.Р. Артеменко^{✉1}, В.В. Осипова^{2,3}, А.Б. Данилов¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьева» Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия;

³ООО «Университетская клиника головной боли», Москва, Россия

✉aartemenko@gmail.com

Аннотация

Головная боль является одной из наиболее распространенных жалоб на амбулаторном приеме невролога, врача общей практики и при обращении за неотложной помощью. Описано более 250 разновидностей головной боли, при ознакомлении с формальными диагностическими критериями которых может возникнуть впечатление, что диагностика и лечение этих расстройств является чрезвычайно сложной задачей. Особенно трудны ситуации при обращении пациента с острой головной болью, когда решение о лечебно-диагностических мероприятиях необходимо принять в кратчайшие сроки. В статье приведены ключевые моменты диагностики, классификации и особенности лечебных подходов в подобных ситуациях. Представленные показания, порядок и сроки проведения диагностических процедур, алгоритмы подбора лекарственных препаратов, в том числе нестероидных противовоспалительных препаратов, агонистов серотонинергических рецепторов, антагонистов дофаминергических рецепторов, препаратов магния, как при наиболее типичных, так и в редких случаях помогут в повседневной клинической практике врачам, сталкивающимся с проблемой острой головной боли.

Ключевые слова: острая головная боль, диагностика, магнитно-резонансная томография, ангиография, субарахноидальное кровоизлияние, мигрень, кластерная головная боль, лечение приступа.

Для цитирования: Артеменко А.Р., Осипова В.В., Данилов А.Б. На приеме пациент с острой головной болью: тактика врача. Consilium Medicum. 2020; 22 (2): 65–74. DOI: 10.26442/20751753.2020.2.200068

Review

A patient with an acute headache at a doctor's appointment: doctor's tactics

Ada R. Artemenko^{✉1}, Vera V. Osipova^{2,3}, Aleksei B. Danilov¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Soloviev Scientific and Practical Psychoneurological Center, Moscow, Russia;

³University Headache Clinic, Moscow, Russia

✉aartemenko@gmail.com

Abstract

Headache is one of the most common complaints made by patients at an outpatient appointment or in emergency department. More than 250 types of headaches have been described, and if you look at the formal diagnostic criteria for them, you may get the impression that the diagnosis and treatment of these disorders is an extremely difficult task. Especially difficult situations when doctor deals with a patient with an acute headache, when the decision on treatment and diagnostic measures must be taken as soon as possible. The information presented in the article contains the key points of diagnosis, classification, and features of treatment approaches in such situations. The article describes in detail indications, procedure and timing of diagnostic procedures, algorithms for selecting drugs, including non-steroidal anti-inflammatory drugs, serotonergic receptor agonists, dopaminergic receptor antagonists, magnesium preparations, both in the most typical and rare cases. This will help in the daily clinical practice of doctors who are faced with the problem of acute headache.

Key words: acute headache, diagnosis, magnetic resonance imaging, angiography, subarachnoid hemorrhage, migraine, cluster headache, therapeutic management of acute headache.

For citation: Artemenko A.R., Osipova V.V., Danilov A.B. A patient with an acute headache at a doctor's appointment: doctor's tactics. Consilium Medicum. 2020; 22 (2): 65–74. DOI: 10.26442/20751753.2020.2.200068

Введение

Различные по характеру и течению головные боли (ГБ) испытывают ежегодно большинство людей – от 60 до 80% популяции [1]. При этом обращения по причине острой ГБ за амбулаторной помощью составляют около 1% [2], а за неотложной – 2% всех обращений [3, 4], обусловлены они разными причинами. Это может быть внезапно начавшаяся острая ГБ, которая возникла впервые в жизни, или необычная ГБ, которую пациент ранее не испытывал, или не поддающаяся обычному лечению ГБ, или хроническая ГБ, которую пациент больше не в силах переносить (или ставшая нестерпимой хроническая ГБ) [5, 6]. Острая ГБ может быть единственным либо ведущим симптомом, побуждающим пациента обратиться за помощью: прийти к врачу поликлиники без предварительной записи, вызвать врача первичного звена или бригаду скорой медицинской помощи либо обратиться в отделение неотложной помощи.

В соответствии с принципами, изложенными в Международной классификации головных болей 3-го пересмотра – МКГБ-3 (2018 г.), диагноз ГБ является клиническим, т.е. основывается на тщательном опросе (клиническом интервью)

пациента и диагностических критериях МКГБ [7]. При типичных жалобах и соответствии цефалгии критериям МКГБ дополнительные исследования не показаны [8].

По данным многочисленных эпидемиологических исследований в популяции преобладают первичные цефалгии, не связанные с органическим поражением головного мозга, мозговых сосудов или других структур головы и шеи – мигрень, ГБ напряжения (ГБН) и кластерная ГБ (КГБ) [7]. Именно эти формы являются основной причиной острой ГБ, составляя 95% случаев обращений за неотложной помощью [3, 4]. Приступ первичной ГБ может быть умеренным по интенсивности и тяжести, как при ГБН, или, напротив, очень тяжелым и вызывать существенное нарушение повседневной активности, временную нетрудоспособность и практически инвалидизировать пациента, как при мигрени и КГБ. Но сама по себе первичная ГБ, даже если она сопровождается чрезвычайно интенсивной и длительной болью, не представляет риска для жизни.

Несмотря на то что на приеме невролога и врача общей практики (ВОП) подавляющее большинство составляют пациенты с первичными цефалгиями, крайне важно при

обращении пациента с острой ГБ не «пропустить» именно вторичную ГБ и начать необходимое, иногда экстренное, лечение [3, 4].

В каких же случаях острая ГБ должна вызывать пристальный интерес и беспокойство врача?

Как требующие экстренного дополнительного обследования для исключения возможной вторичной/симптоматической природы цефалгии следует рассматривать:

- 1) впервые возникшую острую ГБ (особенно у лиц после 50 лет);
- 2) ГБ, изменившую в последнее время свое течение и характеристики;
- 3) ГБ, стремительно в течение нескольких секунд нарастающую до 10 баллов по визуальной аналоговой шкале – ВАШ (громоподобная ГБ).

Исключением из данного правила считается ситуация, когда у пациента с анамнезом первичной ГБ развивается «привычный» приступ цефалгии, но более тяжелый по интенсивности и не купирующийся обычными обезболивающими лекарствами (пример – мигренозный статус или чрезвычайно сильный и продолжительный приступ КГБ). Если клинично-неврологическое обследование не выявляет отклонений от нормы, то обычно дополнительные исследования также не дадут дополнительной полезной информации для диагностики, и ведение такого пациента должно быть сосредоточено на купировании боли.

Основные паттерны развития состояний с острой ГБ

Однако при обращении за врачебной помощью по поводу ГБ пациенты обычно описывают 4 основных паттерна (рис. 1): новая, возникшая впервые в жизни, внезапно начавшаяся острая ГБ; прогрессирующая ГБ; повторяющиеся приступы интенсивной ГБ; хроническая ежедневная ГБ (ХЕГБ), которую пациент больше не в силах терпеть [6].

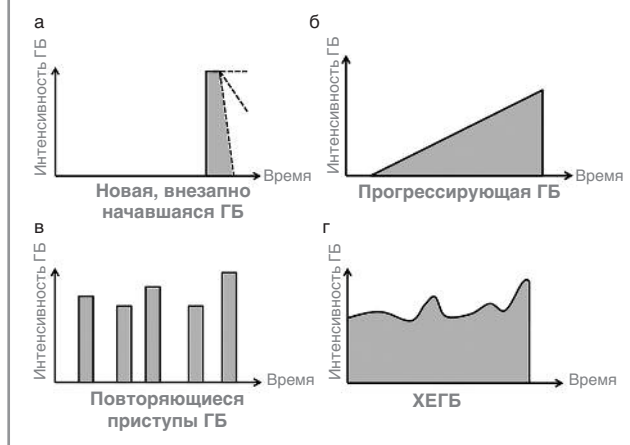
Каждая из 4 клинических ситуаций может быть обусловлена различными этиологическими причинами, поэтому диагностическая тактика должна быть строго индивидуальной и начинаться с традиционного сбора жалоб и анамнеза (со слов пациента и/или сопровождающих его лиц, возможно на основании дневника ГБ). Важно выявить различия между острой ГБ на момент обращения и «привычной» ГБ, которая беспокоила пациента ранее.

«Ключевые» элементы опроса и осмотра пациентов с острой ГБ

Пациенту с острой ГБ после «стандартных» вопросов, касающихся истории болезни и предшествующего лечения, необходимо задать несколько дополнительных вопросов с целью быстрой оценки потенциальной тяжести ГБ и ситуации в целом. Этот список «контрольных» вопросов поможет врачам любых специальностей не пропустить тяжелые случаи вторичной ГБ, потенциально опасные для жизни и здоровья пациента [6, 9, 10]:

1. Когда началась боль (в случае новой, впервые возникшей ГБ)?
2. Как быстро боль достигла пика интенсивности: секунды, минуты (для внезапно начавшейся острой ГБ)?
3. Бывала ли подобная боль ранее (в случае непривычной/необычной острой ГБ)?
4. Что явилось причиной этой боли (что делал пациент в этот момент?) [физическая/сексуальная активность, травма, поворот головы, холод или др.]?
5. Есть ли другие симптомы помимо ГБ (лихорадка, фото- или фонофобия, рвота, боль в шее)?
6. Влияет ли положение тела на ГБ (облегчение или ухудшение ГБ в положении лежа)?
7. Имеются ли особые/дополнительные обстоятельства или сопутствующие нарушения: прием новых лекарств, воздействие токсичных веществ, травма головы или шеи,

Рис. 1. Основные паттерны состояний с острой ГБ при обращении пациентов за неотложной помощью [6].



воздействие угарного газа, беременность или послеродовой период, онкологическое заболевание, системные заболевания (включая ВИЧ); манипуляции с вероятной травмой твердой мозговой оболочки или риском подобной травмы в течение предыдущего месяца (люмбальная пункция, перидуральная анестезия, блокады спинномозгового нерва)?

Необходимо уточнить характер течения ГБ, чему помогает простой вопрос: «Бывают ли у вас ГБ ежедневно, постоянно или в виде эпизодических острых приступов?». Если пациент сообщает об острых приступах, то определить их тип (или несколько типов) позволит уточнение следующих характеристик: длительность ГБ, локализация, интенсивность, сопутствующие симптомы, провоцирующие факторы, число дней с ГБ в месяц, способы лечения и их эффективность. Например, у одного пациента может быть несколько типов первичной ГБ (мигрень с аурой и ГБН) или сочетание первичной и вторичной ГБ (мигрень без ауры и ГБ, связанная с нарушением рефракции) [5, 9, 10].

Если же пациент испытывает ГБ ежедневно или почти ежедневно (ХЕГБ), то особое внимание следует уделить выявлению лекарственного злоупотребления – избыточному применению обезболивающих средств, а также случаям, когда симптоматика ХЕГБ существует недавно – менее полугода [11, 12].

При осмотре пациента с жалобой на острую ГБ следует в первую очередь обращать внимание и целенаправленно выявлять следующие проявления: признаки нарушения сознания, повышение температуры тела, повышение артериального давления (АД), наличие менингеального синдрома и очаговых неврологических знаков (моторный или сенсорный дефицит, двоение, зрачковые нарушения, мозжечковый синдром), наличие заболеваний носовых пазух, глаз, ушей или ротовой полости, которые могут быть причиной имеющейся острой ГБ [9].

Инструментальные и лабораторные методы обследования пациентов с острой ГБ

При подозрении на требующую неотложного лечения вторичную ГБ необходимы дополнительные обследования: томография головного мозга, анализ ликвора, анализ крови. Для этого пациента направляют в ближайший стационар, в идеальном варианте – в больницу с неврологическим отделением [6]. Данное правило относится к следующим случаям:

- внезапная острая громоподобная ГБ (когда в течение 1 мин ГБ достигает максимальной интенсивности/нестерпимая ГБ, ощущения «разрывающейся» головы);
- необычная ГБ с недавним началом или недавним ухудшением (длительностью до 7 дней);
- ГБ, связанная с лихорадкой (при отсутствии другой очевидной причины лихорадки; например, такой как гриппоз-

Таблица 1. Дифференциальный диагноз 3 основных форм первичной ГБ [6, 15]

Характерные признаки ГБ	Пучковая (кластерная) ГБ	Мигрень	ГБН
Продолжительность пароксизма	Десятки минут (15 мин – 3 ч)	Часы и сутки (4–72 ч)	Десятки минут, часы и сутки (30 мин – 7 дней)
Локализация	Односторонняя, в периорбитальной и височной области	Обычно односторонняя	Двусторонняя
Интенсивность	Крайне тяжела	От умеренной до тяжелой	От легкой до умеренной
Характер	Острый, жгучий, сверлящий, непереносимый	Часто пульсирующий, распирающий	Сжимающий, давящий по типу «обруча» или «каска»
Сопутствующие симптомы	Ипсилатеральные краниальные вегетативные симптомы (слезотечение, заложенность носа, птоз, миоз), ажитация	Тошнота, рвота, фото- и фонофобия	Нет рвоты и тошноты, возможна фото- или фонофобия
Провокаторы приступа	Алкоголь, вазодилататоры	Стресс, погода, духота, голод, менструация, алкоголь, недостаточный или избыточный сон, яркий свет и др.	Стресс, позное напряжение
Влияние физического напряжения	Нет	Усиливает боль	Нет
Число приступов в анамнезе	5 и более	5 и более	10 и более
Возраст дебюта, годы	20–50	10–40	20–40
Пол	Муж. (90%)	Жен. (65–70%)	Муж./жен. (50%)
Частота приступов	1–8 в день в период «пучка» (недели, месяцы)	Регулярно повторяющиеся, чаще 1–8 раз в месяц	От редких эпизодических до ежедневных
Сезонность	+	-	±
Продромальный период	-	±	-
Напряжение перикраниальных мышц	Нет (но может отмечаться иррадиация боли в область шеи)	Часто	Очень часто
Семейный анамнез ГБ	Редко/нет	Часто	Редко/нет
Эмоционально-аффективные нарушения	Психомоторное возбуждение в момент приступа	Нехарактерны для эпизодической, возможны при хронической форме	Часто депрессивное или тревожное состояние

подобный синдром в период сезонной вспышки заболеваемости гриппом);

- ГБ у пациента с неврологическими симптомами (очаговыми, а также общемозговыми и/или менингеальными);
- ГБ, указывающая на отравление/интоксикацию (особенно угарным газом);
- ГБ у пациента с иммунодефицитом.

Также требуют внимания следующие ситуации: «привычная» для пациента ГБ, но которая не купируется обычными (ранее эффективными) обезболивающими; ГБ, возникшая относительно недавно (длится больше недели, но менее полугод) без признаков ухудшения в последние несколько дней; длительно персистирующая ГБ (более полугод) с высокой интенсивностью и/или частотой, с которой пациент не может справиться приемом обезболивающих препаратов [9, 10].

Как уже отмечалось, при выполнении критериев первичной цефалгии и при отсутствии «сигналов опасности» дополнительные исследования нецелесообразны, поскольку не выявляют отклонений от нормы: очевидно, что острая ГБ является в этом случае типичным проявлением первичной ГБ (например, мигрени или КГБ). Таким образом, дополнительные исследования у пациентов с первичными ГБ не рекомендуются при условии, что приступы хорошо известны пациенту, наблюдаются уже в течение длительного времени, удовлетворяют всем диагностическим критериям для первичной формы ГБ [7]. Исключением является первая атака КГБ: даже в случае типичной клинической картины при выполнении всех диагностических критериев всем пациентам должны быть выполнены магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, а также ангиография головы и шеи с применением МРТ или компьютерной томографии (КТ) [13].

Вне острых эпизодов общеклиническое и неврологическое обследование пациентов с первичной ГБ также не выявляет отклонений, за исключением синдрома Горнера, ко-

торый иногда наблюдается между приступами у пациентов с КГБ, болезненности/напряжения перикраниальных мышц при пальпации и признаков вегетативной дисфункции (ладонный гипергидроз, феномен Рейно) у пациентов с мигренью и ГБН [10].

Пациенту с острой внезапно возникшей интенсивной ГБ, вне зависимости от наличия или отсутствия неврологического дефицита, необходимо провести экстренную КТ головного мозга [14, 15]. Если не обнаруживается внутричерепное кровоизлияние, то рекомендуется КТ-ангиография для исследования артериальной и венозной церебральных систем [16, 17]. Исследованием первого выбора может быть и МРТ головного мозга с МР-ангиографией [17].

Дифференциальный диагноз первичных и вторичных форм острой ГБ

Первичные ГБ

Мигрень, ГБН и КГБ – три формы первичной ГБ, чаще всего встречающиеся в клинической практике [10]. «Ключевые» критерии для дифференциального диагноза данных первичных цефалгий представлены в табл. 1; подробные диагностические критерии изложены в МКГБ-3 [7].

Мигрень – первичная ГБ с высокой распространенностью (10–15% среди взрослого населения в мире, в Российской Федерации – 20,8%), одна из ведущих причин снижения качества жизни и временной нетрудоспособности в мире вследствие повторяющихся дезадаптирующих приступов интенсивной односторонней ГБ в сочетании с неврологическими и желудочно-кишечными нарушениями [1, 2, 8–10].

У пациентов с мигренью одной из причин обращения за неотложной помощью является мигренозный статус – редкое состояние, осложнение мигрени, которое проявляется тяжелым, дезадаптирующим приступом мигрени длительностью более 72 ч. Под влиянием лекарств или во время сна возможны периоды улучшения состояния, но длящиеся

Таблица 2. Дифференциальная диагностика при подозрении на вторичный генез нетравматической острой внезапно начавшейся ГБ [6, 9, 14]

Причина	Возможные клинические проявления	Дополнительные исследования
САК	Менингеальный синдром Изолированное поражение III пары черепно-мозговых нервов Потеря сознания	МРТ головного мозга + МР-ангиограмма церебральных артерий КТ головного мозга ± КТ-ангиограмма церебральных сосудов ± люмбальная пункция Артериография
Другие внутримозговые кровоизлияния	Очаговые неврологические знаки	МРТ головного мозга ± КТ головного мозга ± КТ-ангиограмма церебральных сосудов
Инфаркт мозга	Очаговые неврологические знаки	МРТ головного мозга + МР-ангиограмма церебральных артерий КТ головного мозга ± КТ-ангиограмма церебральных сосудов
СОЦВ	Повторяющиеся эпизоды, спонтанные или вызванные физическими упражнениями, приемами Вальсальвы, воздействием холода, до или одновременно с оргазмом. Возможны очаговые неврологические знаки или эпилепсия	МРТ головного мозга + МР-ангиограмма церебральных артерий КТ головного мозга ± КТ-ангиограмма церебральных сосудов ± люмбальная пункция ± артериография
Церебральные венозные тромбозы	Неврологический дефицит Эпилептические приступы Внутричерепная гипертензия	МРТ головного мозга + МР-ангиограмма церебральных артерий КТ головного мозга ± КТ-ангиограмма церебральных вен и синусов
Диссекция шейных артерий	Боль в шее Синдром Клода–Бернара–Горнера Пульсирующий тиннитус	КТ головного мозга + КТ-ангиограмма аорты и брахиоцефальных сосудов, ультразвуковое исследование брахиоцефальных сосудов, МРТ головного мозга + МР-ангиограмма сосудов головы и шеи
Менингиты ± энцефалиты	Лихорадка, менингеальный синдром, вовлечение краниальных нервов	Люмбальная пункция
Гипертоническая энцефалопатия и эклампсия, синдром задней обратимой энцефалопатии	ГБ, сопровождающаяся нарушением сознания, фокальным неврологическим дефицитом, эпилептическими приступами Высокое АД, 240/120 мм рт. ст. (ниже при эклампсии)	Глазное дно: отек диска зрительного нерва МРТ головного мозга
Некроз гипофиза	Нарушения зрения, глазодвигательные расстройства	МРТ головного мозга
Височный артериит	Редко внезапное начало Возраст старше 50 лет Нарушенное общее состояние	С-реактивный белок: повышен Биопсия височной артерии

менее 12 ч [7]. Мигренозный статус – «диагноз исключения», который устанавливается лишь после исключения вторичной природы цефалгии.

Пучковая, или КГБ (от англ. cluster – пучок), – первичная ГБ из группы тригеминальных вегетативных цефалгий, сочетает черты цефалгии и краниальной вегетативной невралгии. Характерными клиническими признаками тригеминальных вегетативных цефалгий являются строго односторонние ГБ и односторонние (ипсилатерально стороне ГБ) выраженные парасимпатические вегетативные симптомы (см. табл. 1). Пучковая ГБ считается одной из самых тяжелых форм ГБ вообще, но встречается редко (0,1–0,5% в общей популяции) [1, 5, 10].

ГБН – наиболее распространенный тип цефалгии, который отмечается с частотой 30–78% в общей популяции, характеризуется болевыми эпизодами легкой или умеренной интенсивности, редко является причиной обращения за неотложной помощью (см. табл. 1).

У пациентов с первичными ГБ может развиваться ХЕГБ. Так, в случае постепенного прогрессирования заболевания с нарастанием частоты ГБ развившаяся ХЕГБ будет соответствовать хронической форме первичной цефалгии [18]. Например, когда у пациента с предшествующим анамнезом типичных эпизодических приступов мигрени без ауры развивается хроническая мигрень.

Вторичные ГБ

Самой частой вторичной цефалгией является **лекарственно-индуцированная (абузусная) ГБ (ЛИГБ)**, которая нередко развивается у пациентов с мигренью и ГБН при злоупотреблении обезболивающими препаратами [1]. Лекарственный абюзус является одним из основных факторов хронизации, а ЛИГБ – частая спутница хронической миг-

рени и хронической ГБН. Диагностические критерии ЛИГБ различаются в зависимости от класса препарата злоупотребления: 15 дней и более с ГБ в месяц в течение не менее 3 мес для неопиоидных препаратов (парацетамол, ацетилсалициловая кислота – АСК, нестероидные противовоспалительные препараты – НПВП или 10 дней и более с ГБ в месяц для опиоидных, в том числе кодеинсодержащих), триптанов, производных эрготамин и/или комбинации нескольких болеутоляющих лекарств [7]. По существу эпизод ЛИГБ представляет собой ГБ отмены, которая возникает, когда действие принятого обезболивающего средства исчерпывается и может иметь значительную интенсивность (6–7 баллов по ВАШ).

Однако острая внезапно начавшаяся ГБ может быть проявлением и опасных для жизни и здоровья пациентов заболеваний. «Ключевые» дифференциально-диагностические критерии наиболее распространенных причин нетравматической острой ГБ представлены в табл. 2. С полной версией диагностических критериев каждой их форм вторичных ГБ можно ознакомиться в МКГБ-3 [7].

При острой впервые возникшей ГБ необходимо исключить субарахноидальное кровоизлияние (САК), менингит, эпидуральную и субдуральную гематому, глаукому, гнойный синусит [5, 9]. Острая интенсивная ГБ в сочетании с менингеальными симптомами и лихорадкой позволяет предположить внутричерепной инфекционный процесс, без лихорадки – САК. Сочетание острой ГБ и впервые возникшего эпилептического припадка характерно для объемного образования головного мозга. Острая ГБ на фоне лихорадки часто наблюдается при вирусном заболевании, например острой респираторной вирусной инфекции, гриппе. Если в таких случаях обнаруживаются менингеальные симптомы, то может быть показана люмбальная пункция для исключения воспалительного процесса головного

мозга и его оболочек (энцефалит, менингит). Кроме того, острая ГБ может быть связана с приемом нитроглицерина и других лекарственных средств, содержащих нитраты. Регулярный прием гормональных препаратов с целью контрацепции или заместительной гормональной терапии может вызывать появление впервые приступов интенсивной ГБ, а также учащать приступы мигрени. Острая ГБ у онкологического больного заставляет исключать карциноматозный менингит или метастазы в головной мозг. Нарастающая ГБ, следующая за «светлым промежутком» после черепно-мозговой травмы, указывает на возможность внутричерепной гематомы. Односторонняя затылочно-лобно-височная ГБ умеренной или высокой интенсивности, которая начинается из области шеи, провоцируется движениями шеи или положением головы, может свидетельствовать о цервикогенной ГБ [5, 9].

Артериальная гипертензия и острая ГБ. Многие пациенты и часть врачей полагают, что острая внезапно развившаяся ГБ – первый и наиболее частый симптом артериальной гипертензии (АГ). Это мнение основывается как на регистрации подъема АД при появлении ГБ, так и на нормализации давления при ее исчезновении [19]. В то же время показано, что многих пациентов с АГ (как эссенциальной, так и симптоматической) не беспокоит ГБ даже при длительном течении заболевания. Исследования по сопоставлению ГБ и АД не показали связи между изменением АД и появлением либо усилением ГБ у пациентов с мягкой (140–159/90–99 мм рт. ст.) и умеренной (160–179/100–109 мм рт. ст.) АГ [5]. Также не установлено связи между ГБ и острым подъемом АД до 25% от исходного. Диагностические критерии «ГБ, связанной с АГ», представлены в главе 10 МКГБ-3: «ГБ, связанная с нарушениями гомеостаза» [7].

Острый подъем АД вследствие разных причин может вызывать ГБ, если диастолическое АД повысится более чем на 25% от исходного значения. В таких случаях после нормализации АД ГБ проходит обычно сразу, реже сохраняется еще в течение суток. При повторяющихся приступах ГБ на фоне значительного подъема АД необходимо исключить феохромоцитому, для которой характерны кратковременные (10–15 мин) приступы двусторонней ГБ в сочетании с потливостью, тошнотой, тремором и высоким АД [7].

ГБ может быть симптомом гипертонического криза, но не является обязательным симптомом. Боль чаще двусторонняя и пульсирующая, возникает во время гипертонического криза (острое повышение систолического АД > 180 мм рт. ст. и/или диастолического АД > 120 мм рт. ст.). ГБ значительно усиливается при нарастании АД и прекращается после его нормализации. ГБ в такой ситуации часто сопровождается тошнотой и отеком лица, носит давящий или распирающий характер, локализуется в затылочной или височной затылочной области [7]. ГБ всегда возникает при гипертонической энцефалопатии – тяжелом остром состоянии, редком осложнении АГ, которое развивается при длительном повышении АД до 180/120 мм рт. ст. или выше, сопровождается как минимум 2 из следующих проявлений: «спутанность» сознания, сонливость, зрительные нарушения, припадки (судороги), падения [7].

Под видом острой гипертонической энцефалопатии могут протекать кровоизлияния в мозг и другие заболевания, для исключения которых необходимо выполнение рентгеновской КТ или МРТ головного мозга. Лечение острой гипертонической энцефалопатии включает контролируемое введение гипотензивных препаратов и осмотических диуретиков для нормализации АД и уменьшения отека головного мозга [19].

ГБ появляется при подъеме АД в период эклампсии. АД может быть повышено умеренно (на 15–20 мм рт. ст. от обычных значений), характерны отеки и протеинурия. ГБ проходит сразу или через несколько дней после нормализации АД или разрешения беременности [7].

В условиях реальной клинической практики часто переоценивается роль АГ как причины ГБ, что может приводить к диагностическим ошибкам и неправильной врачебной тактике. Нередко устанавливаемый российскими неврологами и ВОП диагноз «ГБ, связанная с АГ» в большинстве случаев является ошибочным и заменяет собой правильные диагнозы мигрени и ГБН [20].

Из-за неверного диагноза многие пациенты с первичными формами ГБ многие годы получают неадекватную терапию, что способствует хронизации мигрени и ГБН [11]. Кроме того, нужно помнить, что у больного АГ ГБ может быть следствием другого заболевания, развитие которого приводит к дополнительному повышению АД [10]. Под видом гипертонических кризов часто протекают заболевания, при которых острая ГБ и другие симптомы не вызваны, а лишь сочетаются или, наоборот, сами приводят к подъему АД (панические атаки, приступы мигрени, ГБН, САК и др.). Например, нередко повышение АД возникает на высоте приступа мигрени и КГБ, но ГБ в этом случае обусловлена не эпизодом гипертензии, а механизмами этих форм цефалгий при высокой интенсивности боли [10].

Поражения сосудов шеи, головы и острая ГБ. Острая ГБ может возникнуть при всех формах нарушений мозгового кровообращения как ишемических (транзиторная ишемическая атака – ТИА, ишемический инсульт), так и геморрагических (кровоизлияние в мозг, САК) [7]. Однако частота ее развития и интенсивность значительно выше при геморрагических инсультах. Так, при ТИА доля больных с жалобой на острую ГБ составляет 6–44%, ишемических инсультах – 17–34%, при геморрагическом инсульте – 35–65%, при САК достигает 100%. Острая ГБ, как правило, возникает в момент или сразу после острого нарушения мозгового кровообращения [21, 22].

ГБ, связанные с поражением сосудов головного мозга и шеи, описаны в 6-й главе МКГБ-3 и представляют одну из самых больших глав классификации (табл. 3).

Однако самыми частыми причинами громоздочной ГБ являются 2 состояния, которые необходимо исключить в первую очередь: САК и синдром обратимой церебральной вазоконстрикции (СОЦВ) [19].

Субарахноидальное кровоизлияние. Остро возникшая или быстро нарастающая по интенсивности ГБ – типичное проявление одного из самых опасных для жизни состояний – САК [23]. Ее начало больные описывают как ощущение «сильного удара в голову» или «разрыва в голове». ГБ бывает диффузной, но может быть и локальной: локализация боли не всегда соответствует месту кровоизлияния и разрыва аневризмы [24].

Характерно сочетание острой интенсивной ГБ, которая присутствует всегда, с менингеальными симптомами, но без лихорадки. Но в 1/3 случаев ГБ остается единственным клиническим проявлением САК [22, 24], что затрудняет постановку диагноза. Если обширное САК обычно приводит к нарушению сознания и/или выраженным менингеальным симптомам, то небольшое по объему кровоизлияние первые сутки может проявиться исключительно ГБ. В таких случаях иногда ошибочно предполагается другой диагноз, например «гипертонический криз» при сопутствующем подъеме АД.

Полезным в диагностике САК считается применение правила Оттавы (The Ottawa clinical decision rule), что позволяет не пропустить САК, в том числе в случае невозможности выполнения нейровизуализационного исследования [6]. Данное правило определяет необходимость исключения САК при наличии у пациентов 1 и более из следующих 6 проявлений:

1. Возраст старше 40 лет.
2. Боль или скованность в шее.
3. Засвидетельствованная потеря сознания.
4. Появление ГБ во время нагрузки (физическое усилие, напряжение).

Таблица 3. Классификация ГБ при поражении сосудов головы и шеи [7]

ГБ острая или персистирующая, связанная с церебральным ишемическим событием [ишемическим инсультом (церебральным инфарктом); ТИА]
ГБ острая или персистирующая, связанная с нетравматическим внутричерепным кровоизлиянием, САК, острым субдуральным кровоизлиянием
ГБ, связанная с неразорвавшейся сосудистой мальформацией
ГБ, связанная с артериитами
ГБ или лицевая боль или боль в шее, связанная с поражением внечерепных отделов сонных или позвоночных артерий (диссекцией, энтертер-эктомией, ангиопластикой или стентированием)
ГБ, связанная с поражением краниальных вен (тромбозом; стентированием краниального венозного синуса)
ГБ, связанная с другими острыми поражениями внутричерепных артерий (внутрисосудистой процедурой, ангиографией, СОЦВ, диссекцией внутричерепных артерий)
ГБ и/или мигреноподобная аура, связанная с хронической внутричерепной васкулопатией [церебральной аутосомно-доминантной артериопатией с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL); митохондриальной энцефалопатией, лактоацидозом и инсультоподобными эпизодами (MELAS); ангиопатией моямой; амилоидной ангиопатией; синдромом ретикулярной васкулопатии и церебральной лейкоэнцефалопатии с системными проявлениями]
ГБ, связанная с апоплексией гипофиза

5. Громоподобная/молниеносная ГБ (резкое достижение пика интенсивности ГБ >7 баллов/при максимальной оценке 10 баллов по ВАШ/менее чем за 1 мин).

6. Ограничение в сгибании шеи при осмотре.

Данное правило применимо к пациентам старше 15 лет, находящимся в сознании, с впервые возникшей (новой) острой тяжелой нетравматической ГБ, которая достигает максимальной интенсивности в течение 1-го часа от своего начала. Данное правило не применимо к пациентам с впервые диагностированным (новым) неврологическим дефицитом, при наличии в анамнезе ранее диагностированной аневризмы, САК или опухоли головного мозга либо при наличии в анамнезе подобных ГБ (3 эпизода и более в течение 6 мес и более) [25].

Таким образом, согласно данному правилу у всех пациентов с жалобой на острую ГБ при наличии 1 и более из представленных критериев должно предполагаться наличие САК до тех пор, пока не будет доказано обратное [26]. Результаты валидации правила Оттавы при САК показали 100% чувствительность, но низкую специфичность (13,6%) [6]. С другой стороны, пациенты с впервые возникшей острой интенсивной ГБ, нормальным неврологическим статусом, у которых не выявляется ни один из перечисленных 6 критериев данного правила, не нуждаются в дальнейшем обследовании для исключения САК. В подобных случаях необходимо исключать другие заболевания.

Диагноз САК подтверждается КТ головного мозга без введения контраста. Метод имеет чувствительность 98% при выполнении в течение первых 12 ч от начала симптомов. Далее чувствительность снижается до 93% через 24 ч, до 85% через 5 дней и до 50% через 7 дней [7, 27, 28]. Люмбальную пункцию следует проводить во всех случаях подозрения на САК, даже если результаты визуализации не подтверждают диагноз, а ГБ прекратилась [13, 27, 28]. Ксантохромия ликвора выявляется у 100% пациентов с САК вследствие разрыва аневризмы, если забор ликвора проводился во временном промежутке – спустя 12 ч и до 14 дней после появления симптомов [7, 27, 29]. Для снижения риска развития ГБ после люмбальной пункции рекомендуется применение atraumaticной иглы 25-го калибра [29].

Синдром обратной церебральной вазоконстрикции. У пациентов с клинической картиной громоподобной ГБ, особенно при отсутствии сосудистой мальформации и признаков САК, диагностический поиск должен быть направлен на выявление СОЦВ [30]. СОЦВ считается редким и недостаточно диагностируемым состоянием. Точная частота его возникновения не известна, но, по некоторым данным, достигает 45% среди пациентов с громоподобной ГБ [31]. Развитие СОЦВ связывается с преходящим обратимым нарушением регуляции тонуса церебральных артерий, что вызывает мультифокальное сужение и расширение сосудов. Развитию СОЦВ может способствовать воздействие таких

вазоактивных веществ, как каннабис/марихуана, кокаин, экстази, амфетамины, ЛСД, антидепрессанты (ингибиторы обратного захвата серотонина, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина), назальные противотечные средства, триптаны и эрготамин. Начало внезапное, как правило, с громоподобной ГБ, часто спровоцировано физической, сексуальной активностью, приемами Вальсальвы, воздействием холода. СОЦВ может осложняться кровоизлиянием, ишемией или диссекцией мозговых артерий [32, 33].

Для постановки диагноза СОЦВ необходимо подтвердить КТ- или МР-ангиографией наличие характерных изменений церебральных артерий в виде мультифокальной сегментарной вазоконстрикции артерий головного мозга («связка сосисок» или «четки»), которые формируются постепенно, максимально выражены только через 2–3 нед от момента появления первых симптомов и полностью регрессируют в течение 12 нед. Этим объясняется отсутствие характерных нейровизуализационных изменений при исследованиях, выполненных в течение первых 4–5 дней от начала заболевания [34].

Громоподобная ГБ также может быть первым симптомом диссекции цервикальных артерий, тромбоза церебральных вен или апоплексии гипофиза при отсутствии каких-либо изменений при физикальном осмотре, а также нормальных показателях КТ головного мозга и ликвора [35]. В таких ситуациях необходимы дополнительные исследования сосудов шеи и МРТ головного мозга [32].

Прогрессирующая необычная ГБ (начало или ухудшение ГБ в течение последних 7 дней). В случае необычной ГБ, которую пациент ранее никогда не испытывал, возникшей или нарастающей последние 7 дней, следует срочно провести томографию головного мозга для поиска внутричерепного процесса или сосудистой интракраниальной патологии (например, внутричерепного кровоизлияния, венозного тромбоза) [6]. В подобной ситуации сбор анамнеза, физикальное обследование и исследование глазного дна должно быть направлено на поиск признаков внутричерепной гипертензии (интенсивная ГБ, особенно при пробуждении утром, рвота, нечеткость зрения, отек диска зрительного нерва на глазном дне); при наличии боли в шее – на поиск диссекции шейных артерий. Если нейровизуализация не выявляет нарушений, то для исключения менингита или изменения давления ликвора (ливорная гипер- или гипотензия) выполняется люмбальная пункция.

Если причина прогрессирующей ГБ – идиопатическая внутричерепная гипертензия, то при исследовании глазного дна будет выявляться отек диска зрительного нерва, а на МРТ головного мозга возможны «пустое турецкое седло», расширение перипапиллярных субарахноидальных пространств, сужение латерального синуса или уплощение задней части склеры [36]. В случае идиопатической

Рис. 2. Алгоритм ведения пациента с тяжелым приступом мигрени или с мигренозным статусом [6].



внутричерепной гипотензии на МРТ головного мозга возможно диффузное утолщение/контрастное усиление твердой мозговой оболочки [37]. При подозрении на внутричерепную гипотензию МРТ следует проводить до люмбальной пункции.

Лабораторная диагностика у пациентов с прогрессирующей ГБ должна включать следующие анализы крови: общий анализ крови, определение содержания электролитов, мочевины, печеночные тесты и С-реактивного белка. Выявление лабораторных изменений воспалительного характера может свидетельствовать в пользу гигантоклеточного артериита (болезнь Хортона), особенно у пациентов старше 50 лет [38]. Пациентам, у которых прогрессирующая ГБ является единственным клиническим проявлением, при подозрении на церебральный тромбоз не рекомендуется проводить анализ D-димеров, поскольку приблизительно в 20% подобных случаев имеется нормальный уровень D-димера [6].

Подходы к лечению пациентов с острой ГБ

При обращении пациента с острой ГБ обследование должно быть направлено одновременно как на поиск вторичной ГБ, так и данных о первичной ГБ [10]. Лечение вторичных ГБ определяется этиологией основного («причинного») заболевания, и одновременно проводится симптоматическое лечение с целью облегчения ГБ/обезболивания. Например, для патогенетического лечения СОЦВ применяется нимодипин в дозах, рекомендованных при САК; прекращается введение/прием препаратов с сосудосуживающим действием; выполняется симптоматическое обезболивающее лечение. Важно отметить, что эффективность обезболивающего лечения не зависит от генеза цефалгии (первичного или вторичного характера ГБ) [14]. Далее в статье будут рассмотрены алгоритмы терапии пациентов с жалобой на острую ГБ, обусловленную наиболее частыми формами первичной ГБ: мигренью, пучковой ГБ и ГБН.

Мигрень. В приступе мигрени пациента необходимо поместить в затемненную тихую комнату и начать проведение регидратации (пероральной, а при мигренозном статусе, возможно, внутривенной). Медикаментозное лечение назначается в соответствии с состоянием пациента. Если рвота отсутствует, то препаратами первого выбора будут пероральные НПВП (диклофенак – 50–100 мг, ибупрофен – 400–1000 мг, кетопрофен – 100–150 мг, напроксен – 500–1000 мг), парацетамол или комбинация АСК 1000 мг и метоклопрамида 10 мг. Все перечисленные средства одобрены в РФ для купирования острой ГБ, в том числе мигрени [39]. У паци-

ентов с противопоказаниями к приему НПВП в качестве альтернативы может применяться 1000 мг парацетамола в сочетании с 10 мг метоклопрамида.

Показано внутривенное медленное (10 мг/15 мин) введение метоклопрамида – препарата группы антагонистов дофаминергических рецепторов с учетом его противорвотного [40], а также противомигренозного действия [41]. Избежать развития экстрапирамидных побочных эффектов, особенно акатизии, позволяют медленное введение препарата и при необходимости дополнительное применение антихолинергического средства.

В некоторых исследованиях по лечению острой боли в тяжелом приступе мигрени продемонстрирован положительный эффект сочетания метоклопрамида с дифенгидрамином (димедролом) – блокаторм гистаминовых H_1 -рецепторов с антихолинергическими свойствами, который доступен в РФ для внутривенного и внутримышечного введения. Можно применять сходный с дифенгидрамином по механизму действия другой препарат – гидроксилин, хотя такая практика не является общепринятой [6].

При значительной дезадаптации во время приступа, и если применение препаратов первого выбора в надлежащих дозах неэффективно, то переходят к приему специфических противомигренозных средств – триптанов [39]. В РФ доступны суматриптан и элетриптан.

Если в начале тяжелого приступа мигрени пациент принимал триптаны, то можно с целью обезболивания назначать ему препараты из другой группы – НПВП, например комбинацию суматриптана и напроксена (должна быть сноска на ее эффективность). Если тошнота и рвота препятствуют пероральному применению лекарств, то НПВП (например, кетопрофен 100 мг, АСК 1000 мг) вводятся внутривенно струйно, а метоклопрамид – внутривенно капельно. Показано также, что быстрорастворимые (диспергируемые) формы, например, кетопрофена и ибупрофена, оказывают более быстрый эффект [42].

При тошноте и рвоте в приступе мигрени целесообразно применение триптанов с альтернативными способами введения: в виде назального спрея или подкожной инъекции (не зарегистрирован в РФ) [39].

Если триптаны и НПВП не оказали эффекта и приступ мигрени продолжается, то переходят к парентеральному введению амитриптилина (25 мг внутривенно капельно в течение 2 ч), дексаметазона (10 мг внутривенно) [43]. В крайнем случае применяют производные фенотиазина (блокаторы центральных адренергических и дофаминергических

рецепторов). Прохлорперазин обладает лучшим уровнем доказательности эффективности при мигрени, но не доступен в РФ. Можно применять хлорпромазин (Аминазин) в виде внутривенной медленной инфузии 0,1 мг/кг [44]. Препарат оказывает комплексное воздействие (антигистаминное, гипотензивное, противорвотное, нейролептическое) и официально разрешен для применения в РФ по показанию «постоянная некупирующаяся боль». Пациента следует предупредить о развитии выраженного седативного эффекта при применении данного препарата. Несмотря на хороший уровень доказательств эффективности нейролептиков в подобных ситуациях, этот вариант лечения должен применяться строго ограниченное время вследствие высокого риска развития тяжелых побочных эффектов. Не рекомендовано применять внутривенно препараты магния, а также опиоиды [45].

При развитии мигренозного статуса пациенты находятся в тяжелом состоянии и нуждаются в неотложной помощи. Необходимо обеспечить парентеральное введение лекарственных препаратов. Например, амитриптилин 25 мг внутривенно капельно в течение 2 ч, дексаметазон 10 мг медленная внутривенная инфузия, хлорпромазин медленная внутривенная инфузия 0,1 мг/кг [6] (рис. 2).

Головная боль напряжения. Первым выбором в лечении острой ГБ в приступе ГБН является применение анальгетика (парацетамол – 1000 мг, АСК – 500 мг) или НПВП (ибупрофен – 400–800 мг, кетопрофен – 25–50 мг, диклофенак – 50–100 мг, напроксен – 500 мг) [46]. При недостаточной эффективности можно добавить метоклопрамид с учетом его обезболивающего эффекта. В крайнем случае вводится амитриптилин путем внутривенной инфузии (25 мг). Транквилизаторы показаны при наличии коморбидных тревожных расстройств в виде короткого курсового приема.

Кластерная головная боль. Для лечения острых приступов применяется ингаляция 100% кислорода 7–15 л/мин в течение 15–20 мин. Суматриптан подкожные инъекции 6 мг (не зарегистрирован в РФ) или назальный спрей 20 мг, золмитриптан назальный спрей (не зарегистрирован в РФ) 5 и 10 мг; золмитриптан таблетки 5 и 10 мг; лидокаин 1 мл 2–4% раствора интраназально [10].

Заключение

Жалоба на острую ГБ остается одной из самых распространенных на приеме невролога и ВОП. Самыми частыми ее причинами являются первичные цефалгии: мигрень, КГБ и ГБН. Однако острая внезапно возникшая или нарастающая по интенсивности подострая ГБ может быть обусловлена и серьезным органическим поражением головного мозга и/или церебральных сосудов, представляя угрозу для жизни пациента (САК, менингит, внутричерепная опухоль и др.). В связи с этим задачей врача является проведение тщательной дифференциальной диагностики с целью исключения опасных для здоровья и жизни пациента состояний.

Залог успешной работы врача с пациентами, обращающимися с острой ГБ, – решение 2 основных задач: установка правильного диагноза и выбор адекватной программы лечения [5]. Большое значение имеют тщательный анализ жалоб пациента и сбор анамнеза. Каждый пациент, обращающийся за врачебной консультацией в связи с острой или нарастающей ГБ, а также в случае изменения «привычного» характера ГБ или появления неврологических симптомов, должен пройти соматическое и неврологическое обследование. При необходимости, особенно при наличии «сигналов опасности», показаны дополнительные инструментальные и лабораторные обследования, прежде всего с применением методов нейровизуализации – МРТ или КТ. Диагноз ГБ должен устанавливаться на основе диагностических критериев современной классификации ГБ 2018 г. с учетом особенностей клинических проявлений ГБ у конкретного пациента [7].

Лечение острой ГБ проводится в зависимости от установленной причины цефалгии. Для купирования болевых эпизодов при первичных цефалгиях следует использовать обезболивающие средства, имеющие доказательную базу, в первую очередь НПВП и триптаны. В случае вторичных ГБ лечебные подходы определяются этиологией основного («причинного») заболевания и применением симптоматического лечения с целью облегчения ГБ.

Статья подготовлена при поддержке ЗАО «САНДОЗ».

Литература/References

1. Stovner L, Hagen K, Jensen R et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalgia* 2007; 27 (3): 193–210.
2. Burch RC, Loder S, Loder E, Smitherman TA. The prevalence and burden of migraine and severe headache in the United States: updated statistics from government health surveillance studies. *Headache* 2015; 55: 21–34.
3. Goldstein JN, Camargo CA, Pelletier AJ, Edlow JA. Headache in United States emergency departments: demographics, work-up and frequency of pathological diagnoses. *Cephalgia* 2006; 26: 684–90. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-2982.2006.01093.x>
4. Pari E, Rinaldi F, Gipponi S et al. Management of headache disorders in the Emergency Department setting. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol* 2015.
5. Боль: руководство для врачей и студентов. Под ред. Н.Н. Яхно. М.: МЕДпресс-информ, 2009. [Pain: a guide for doctors and students. Ed. N.N. Yahn. Moscow: MEDpress-inform, 2009 (in Russian).]
6. Moisset X, Mawet J, Guegan-Massardier E et al. French Guidelines For the Emergency Management of Headaches. *Rev Neurol (Paris)* 2016; 172 (6–7): 350–60.
7. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalgia* 2018; 38 (1): 1–21.
8. Mitsikostas DD, Ashina M, Craven A et al; EHF committee. European Headache Federation consensus on technical investigation for primary headache disorders. *J Headache Pain* 2015; 17: 5.
9. Болевые синдромы в неврологической практике. Под ред. В.Л. Голубева. 3-е изд., перераб. и доп. М.: МЕДпресс-информ, 2010. [Pain syndromes in neurological practice. Pod red. V.L. Golubeva. 3-e izd., pererab. i dop.. Moscow: MEDpress-inform, 2010 (in Russian).]
10. Осипова В.В., Табеева Г.Р. Первичные головные боли: диагностика, клиника, терапия. Практическое руководство. М.: Медицинское информационное агентство, 2014. [Osipova V.V., Tabeeva G.R. Primary headaches: diagnosis, clinic, therapy. A practical guide. Moscow: Medical News Agency, 2014 (in Russian).]
11. Артеменко А.Р., Куренков А.Л., Беломестова К.В. Принципы опроса в постановке диагноза хронической мигрени. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014; 114 (9): 81–7. [Artemenko A.R., Kurenkov A.L., Belomestova K.V. Printsipy oprosa v postanovke diagnoza khronicheskoi migreni. *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014; 114 (9): 81–7 (in Russian).]
12. Lantéri-Minet M, Demarquay G, Alchaar H et al. Management of chronic daily headache in migraine patients: medication overuse headache and chronic migraine. French guidelines (French Headache Society, French Private Neurologists Association, French Pain Society). *Rev Neurol (Paris)* 2014; 170: 162–76.
13. Donnet A, Demarquay G, Ducros A et al. French guidelines for diagnosis and treatment of cluster headache. *Rev Neurol (Paris)* 2014; 170: 653–70.
14. Edlow JA, Panagos PD, Godwin SA et al, American College of Emergency Physicians. Clinical policy: critical issues in the evaluation and management of adult patients presenting to the emergency department with acute headache. *Ann Emerg Med* 2008; 52: 407–36.
15. Клинические рекомендации (протокол) по оказанию скорой медицинской помощи при острой головной боли. Утверждены на заседании Правления общероссийской общественной организации «Российское общество скорой медицинской помощи» 23 января 2014 г. [Klinicheskie rekomendatsii (protokol) po okazaniyu skoroi meditsinskoi pomoshchi pri ostroi golovnoi boli. Uverzhdeny na zasedanii Praveniia obshcherossiiskoi obshchestvennoi organizatsii "Rossiiskoe obshchestvo skoroi meditsinskoi pomoshchi" 23 ianvaria 2014 g. (in Russian).]
16. Connolly ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke J Cereb Circ* 2012; 43: 1711–37.
17. Edjlali M, Rodriguez-Régent C, Hodel J et al. Subarachnoid hemorrhage in ten questions. *Diagn Interv Imaging* 2015; 96: 657–66.
18. Артеменко А.Р., Куренков А.Л., Беломестова К.В. Классификация, диагностика и лечение хронической мигрени: обзор новых данных. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013; 113 (11–1): 91–6. [Artemenko A.R., Kurenkov A.L., Belomestova K.V. Klassifikatsiia, diagnostika i lechenie khronicheskoi migreni: obzor novykh dannykh. *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2013; 113 (11–1): 91–6 (in Russian).]

19. Мамедова Э.Д., Фатеева Т.Г., Парфенов В.А. Головные боли у пациентов с артериальной гипертензией и гипертоническими кризами. Неврологический журн. 2013; 2: 28–31. [Mamedova Z.D., Fateeva T.G., Parfenov V.A. Golovnyye boli u patsientov s arterial'noi gipertenziei i gipertonicheskimi krizami. Nevrologicheskii zhurn. 2013; 2: 28–31 (in Russian).]
20. Осипова В.В., Азимова Ю.Э., Табеева Г.Р. и др. Диагностика головных болей в России и странах постсоветского пространства: состояние проблемы и пути ее решения. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2012; 6 (2): 16–21. [Osipova V.V., Azimova Yu.E., Tabeeva G.R. et al. Diagnostika golovnykh bolei v Rossii i stranakh postsovetetskogo prostanstva: sostoianie problemy i puti ee resheniia. Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi nevrologii. 2012; 6 (2): 16–21 (in Russian).]
21. Diamanti S, Longoni M, Agostoni EC. Leading symptoms in cerebrovascular diseases: what about headache? *Neurol Sci* 2019; 40 (Suppl. 1): 147–52.
22. Chinthapalli K, Logan AM, Raj R, Nirmalanathan N. Assessment of acute headache in adults – what the general physician needs to know. *Clin Med (Lond)* 2018; 18 (5): 422–7.
23. Chu KH, Howell TE, Keijzers G et al. Acute Headache Presentations to the Emergency Department: A Statewide Cross-sectional Study *Acad Emerg Med* 2017; 24 (1): 53–62.
24. Linn FH, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Headache characteristics in subarachnoid haemorrhage and benign thunderclap headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65 (5): 791–3.
25. Bellolio MF, Hess EP, Gilani WI et al. External validation of the Ottawa subarachnoid hemorrhage clinical decision rule in patients with acute headache. *Am J Emerg Med* 2015; 33: 244–9.
26. Perry JU, Stiell IG, Sivilotti MLA et al. Clinical decision rules to rule out subarachnoid hemorrhage for acute headache. *JAMA* 2013; 310: 1248–55.
27. Steiner T, Juvela S, Unterberg A et al. European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovasc Dis Basel Switz* 2013; 35: 93–112.
28. Stewart H, Reuben A, McDonald J. LP or not LP, that is the question: gold standard or unnecessary procedure in subarachnoid haemorrhage? *Emerg Med J* 2014; 31: 720–3.
29. Vivancos J, Gilo F, Frutos R et al. Clinical management guidelines for subarachnoid haemorrhage. Diagnosis and treatment. *Neurol Barc Spain* 2014; 29: 353–70.
30. Ducros A. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Lancet Neurol* 2012; 11: 906–17.
31. Cheng Y-C, Kuo K-H, Lai T-H. A common cause of sudden and thunderclap headaches: reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *J Headache Pain* 2014; 15: 13.
32. Mawet J, Boukobza M, Franc J et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome and cervical artery dissection in 20 patients. *Neurology* 2013; 81: 821–4.
33. Сергеев А.В., Осипова В.В., Табеева Г.Р., Снопкова Е.В. Синдром обратимой церебральной вазоконстрикции. Неврол. журн. 2012; 17 (3): 4–11. [Sergeev A.V., Osipova V.V., Tabeeva G.R., Snopkova E.V. Sindrom obratimoi tsebral'noi vazokonstriksii. *Nevrol. zhurn.* 2012; 17 (3): 4–11 (in Russian).]
34. Sveinsson O, Love Á, Vilmarsson V, Olafsson I. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome – a common cause of thunderclap headache. *Laeknabladid* 2020; 106 (2): 79–83.
35. Yang CW, Fuh J-L. Thunderclap headache: an update. *Expert Rev Neurother* 2018; 18 (12): 915–24.
36. Peng K-P, Fuh J-L, Wang S-J. High-pressure headaches: idiopathic intracranial hypertension and its mimics. *Nat Rev Neurol* 2012; 8: 700–10.
37. Urbach H. Intracranial hypotension: clinical presentation, imaging findings, and imaging-guided therapy. *Curr Opin Neurol* 2014; 27: 414–24.
38. Winkler A, True D. Giant Cell Arteritis: 2018 Review. *Mo Med* 2018; 115 (5): 468–70.
39. Осипова В.В., Филатова Е.Г., Артеменко А.Р. и др. Диагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2017; 117 (1–2): 28–42. [Osipova V.V., Filatova E.G., Artemenko A.R. et al. Diagnostika i lechenie migreni: rekomendatsii rossiiskikh ekspertov. *Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova.* 2017; 117 (1–2): 28–42 (in Russian).]
40. Kelley NE, Tepper DE. Rescue therapy for acute migraine, part 1: triptans, dihydroergotamine, and magnesium. *Headache* 2012; 52: 114–28.
41. Friedman BW, Garber L, Yoon A. et al. Randomized trial of IV valproate vs metoclopramide vs ketorolac for acute migraine. *Neurology* 2014; 82: 976–83.
42. Panerai AE, Lanata L, Ferrari M et al. A new ketoprofen lysine salt formulation: 40 mg orodispersible granules. *Trends Med* 2012; 12 (4): 159–67.
43. Woldeamanuel Y, Rapoport A, Cowan R. The place of corticosteroids in migraine attack management: a 65-year systematic review with pooled analysis and critical appraisal. *Cephalalgia* 2015.
44. Khazaei M, Hosseini Nejad Mir N et al. Effectiveness of intravenous dexamethasone, metoclopramide, ketorolac, and chlorpromazine for pain relief and prevention of recurrence in the migraine headache: a prospective double-blind randomized clinical trial. *Neurol Sci* 2019; 40 (5): 1029–33.
45. Loder E, Weizenbaum E, Frishberg B, Silberstein S, American Headache Society Choosing Wisely Task Force. Choosing wisely in headache medicine: the American Headache Society's list of five things physicians and patients should question. *Headache* 2013; 53: 1651–9.
46. Ахмадеева Л.Р., Азимова Ю.Э., Каракулова Ю.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению головной боли напряжения. ПМЖ. 2016; 7: 411–9. [Akhmadeeva L.R., Azimova Yu.E., Karakulova Yu.V. et al. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu golovnoi boli napriazheniia. *RMZh.* 2016; 7: 411–9 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Артеменко Ада Равильевна – д-р мед. наук, доц. каф. нервных болезней ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: aartemenko@gmail.com

Осипова Вера Валентиновна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. ГБУЗ «НПЦ им. З.П. Соловьева, врач-невролог ООО «Университетская клиника головной боли». E-mail: osipova_v@mail.ru

Данилов Алексей Борисович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. нервных болезней ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: danilov@intermeda.ru

Ada R. Artemenko – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: aartemenko@gmail.com

Vera V. Osipova – D. Sci. (Med.), Soloviev Scientific and Practical Psychoneurological Center, University Headache Clinic. E-mail: osipova_v@mail.ru

Aleksei B. Danilov – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: danilov@intermeda.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.03.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.03.2020

Инсомния (бессонница): причины, методы лечения и клинические ситуации

Д.И. Бурчаков^{✉1}, М.В. Тардов²

¹НОЧУ ДПО «Высшая медицинская школа», Москва, Россия;

²ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

✉dr.burchakov@yandex.ru

Аннотация

Инсомния встречается в практике врачей всех специальностей. Улучшив сон пациента, врач повышает его или ее качество жизни, а также облегчает течение основного заболевания. В данном обзоре представлены ключевые данные об этиологии и патогенезе инсомнии, показаны доступные методы фармакотерапии, приведено 6 клинических случаев с подробными комментариями.

Ключевые слова: инсомния, бессонница, острая инсомния, доксиламин.

Для цитирования: Бурчаков Д.И., Тардов М.В. Инсомния (бессонница): причины, методы лечения и клинические ситуации. Consilium Medicum. 2020; 22 (2): 75–82. DOI: 10.26442/20751753.2020.2.200101

Clinical Case

Insomnia: origins, treatment and clinical vignettes

Denis I. Burchakov¹, Michail V. Tardov²

¹Higher Medical School, Moscow, Russia;

²Sverzhovsky Research Institute of Clinical Otorhinolaryngology, Moscow, Russia

✉dr.burchakov@yandex.ru

Abstract

Insomnia is a common condition, and it is encountered by all physicians. By improving a patient's sleep the doctor improves his or her quality of life and helps to ease the course of other medical conditions. This narrative review presents key summary concerning origins of insomnia, available treatment options and six clinical vignettes with lengthy commentary.

Key words: insomnia, sleeplessness, acute insomnia, doxylamine.

For citation: Burchakov D.I., Tardov M.V. Insomnia: origins, treatment and clinical vignettes. Consilium Medicum. 2020; 22 (2): 75–82. DOI: 10.26442/20751753.2020.2.200101

Введение

Расстройства сна встречаются в практике большинства врачей, и каждый специалист встает перед выбором: попытаться помочь пациенту или игнорировать эти жалобы. Практика показывает, что, обращая внимания на качество сна, врач может добиться лучших результатов в лечении основного заболевания. Кроме того, в Российской Федерации налицо острый дефицит врачей-сомнологов – специализированные центры есть даже не во всех крупных городах. В такой ситуации особенно ценится врач, умеющий оказать помощь и направить пациента.

В данной статье речь пойдет об острой и хронической инсомнии. После необходимого теоретического экскурса мы рассмотрим ряд типичных клинических ситуаций, проследим ход рассуждений и прокомментируем возможности терапии. Желающим глубже ознакомиться с современными представлениями об инсомнии рекомендуем Национальное руководство «Сомнология и медицина сна», посвященное памяти А.М. Вейна и Я.И. Левина [1].

Этиология и клиническая картина инсомнии

Определение инсомнии

Инсомния – клинический синдром, объединяющий в себе несколько видов нарушений сна. С позиций Международной классификации расстройств сна 3-го пересмотра при инсомнии:

- У пациента есть нарушения сна как минимум одного из 3 видов:
 - трудности с засыпанием (требуется более 30 мин, чтобы уснуть);
 - ночные пробуждения (бодрствование более 30 мин ночью);
 - ранние утренние пробуждения, из-за которых сон становится короче 6,5 ч.
- У пациента нарушаются функционирование и состояние в бодрствовании.

Таблица 1. Клинические формы инсомнии согласно Международной классификации расстройств сна 3-го пересмотра с кодами по Международной классификации болезней 10-го пересмотра [2]

Инсомническое расстройство	
Хроническая инсомния	F51.01
Острая инсомния	F51.02
Инсомния неуточненная	F51.09
Отдельные симптомы и варианты нормы	
Избыточное время в постели	
Короткоспящий	

- Пациент может позволить себе спать достаточное количество времени, а не просто ограничивает свой сон.
- Эти проблемы возникают не меньше 3 раз в неделю.
- Эти проблемы не объясняются наличием другого расстройства сна (например, апноэ сна, синдром беспокойных ног и др.).

Если эти критерии выполняются, то можно с уверенностью говорить об инсомнии. В таком случае нужно определиться с клинической формой: хроническая, острая или идиопатическая (неуточненная) [1]. Коды инсомнии по МКБ-10 представлены в табл. 1.

Острая инсомния длится менее 3 мес и обычно связана с острым стрессовым событием. В данном случае врач способен купировать ее с помощью снотворных препаратов. Это может сделать любой врач, поскольку эффективные средства лечения острой инсомнии доступны по обычному рецепту.

Хроническая инсомния длится более 3 мес и обычно требует когнитивно-поведенческой терапии, а снотворные рассматриваются как дополнительный инструмент. Идиопатическая инсомния обычно существует у пациента всю жизнь и плохо поддается терапии. Эти формы инсомнии требуют внимания специалиста, имеющего доступ ко всей линейке

психофармакотерапии, а также работающего в тандеме с психологом.

Этиология инсомнии

Есть несколько базовых моделей патогенеза инсомнии. В клинической практике чаще всего опираются на модель «трех П», которую предложил А. Шпильман в 1987 г. Согласно этой модели есть 3 вида факторов, вызывающих инсомнию. Предрасполагающие факторы создают почву, на которой постепенно развивается инсомния. Провоцирующие факторы вызывают острый стресс, в рамках которого инсомния дебютирует. Поддерживающие факторы не дают пациенту отреагировать стресс, и за счет них инсомния переходит в хроническую форму. Представляя себе совокупность «трех П» у конкретного пациента, можно попытаться индивидуализировать терапию и прогнозировать ее исход. Обзор факторов этиологии инсомнии представлен в табл. 2.

Комментируя эти данные, отметим, что катехоламины (адреналин и норадреналин) и кортизол – медиаторы стрессовой реакции. У больных инсомнией их уровень выше, чем у здоровых людей, но для диагностики их не используют, поскольку не разработаны соответствующие пороговые значения. Анализы на уровень данных гормонов в крови бесполезны, потому что эти показатели очень лабильны. Более информативны показатели анализа мочи, но для диагностики инсомнии их рутинно не оценивают. Если же у пациента уровень кортизола или метаболитов катехоламинов в моче выше референсных значений, следует отложить работу с инсомнией и заняться исключением АКГТ-продуцирующей опухоли, кортикостеромы или феохромоцитомы.

Ключевые аспекты дифференциальной диагностики

Инсомния – частый спутник психических расстройств. Острая инсомния возникает в психотическом состоянии, а также во время маниакальной фазы биполярного расстройства 1-го типа. Если пациент демонстрирует повышенное эмоциональное и двигательное возбуждение и другие соответствующие симптомы, его лучше передать психиатру. Хроническая инсомния – частый спутник депрессии и генерализованного тревожного расстройства.

Инсомния может сопутствовать заболеваниям внутренних органов, эндокринным и гинекологическим заболеваниям. Ключевой вопрос в такой ситуации – что будет мишенью для терапии? Приведем несколько примеров.

- При тиреотоксикозе возникают острые нарушения сна, у пациентов повышена возбудимость, состояние, часто близкое к гипоманиакальному, отмечается тахикардия. В таких случаях пациенту необходимо провести анализ на тиреотропный гормон и проконсультироваться у эндокринолога. Мишенью для терапии становится тиреоидный статус.
- При эндометриозе, хроническом гинекологическом заболевании женщина часто страдает от хронической тазовой боли, особенно интенсивной во время менструации. При таком вторичном нарушении сна мишень терапии – болевой синдром.
- При гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациента часто возникают ночные рефлюксы, вызывающие боль и жжение в эпигастрии и за грудиной, которые мешают уснуть или заставляют пробудиться. Мишень для терапии в такой ситуации – заболевание желудка и пищевода.

Инсомния часто возникает на фоне приема лекарственных средств, особенно при самолечении или необоснованном назначении препаратов. Чаще всего она принимает хроническую форму. Поэтому особенное внимание следует уделять тому, какие препараты пациент применяет в текущий момент и какие применял в дебюте заболевания. Инсомния может возникать в следующих случаях:

- на фоне приема β -адреноблокаторов за счет подавления эндогенного мелатонина;

Таблица 2. Факторы, влияющие на формирование инсомнии

Провоцирующие факторы	
Биологические	Снижение активности тормозных систем, особенно ГАМК
	Десинхронизация ЭЭГ
	Повышенный тонус симпатической нервной системы, повышение уровня катехоламинов
	Повышение уровня кортизола
	Усиление метаболизма
	Повышение частоты сердечных сокращений и вариабельности сердечного ритма
Психологические	Повышенная эмоциональность
	Тревожность, ипохондричность
	Психологическая травма
	Аффективные расстройства
	Депрессивные расстройства
Социальные факторы	Сменная и ночная работа
	Низкий социоэкономический статус
	Семейный анамнез инсомнии
Поведенческие факторы	Нарушение правил гигиены сна
	Курение
	Злоупотребление алкоголем
	Сидячий образ жизни
Провоцирующие факторы	
Биологические	Дебют заболевания
	Обострение хронического заболевания
	Телесная травма
Психологические	Острый стресс: развод, утрата, потеря работы, перегрузка на работе, сделки с крупными суммами, болезни близких и т.д.
	Стресс адаптации: рождение младенца и уход за ним, переезд в другую страну, перелет через несколько часов
	Состояние высокого напряжения: чрезвычайные ситуации, чрезвычайное положение, эпидемии и стихийные бедствия или проблемы адаптации после
	Психологическая травма: насилие, абьюз, буллинг
Поддерживающие	
Биологические	Дисбаланс тормозных и активирующих систем
	Преобладание тонуса симпатической системы
	Корковая гиперактивация: болезненная чувствительность, страх инсомнии, ипохондрия, ночные руминации
	Попытки улучшить сон, проводя больше времени в постели
Поведенческие	Не связанные со сном дела в спальне: еда, ТВ, работа
	Бессистемное применение снотворных и успокоительных
	Злоупотребление стимуляторами для борьбы с сонливостью днем: кофе, табак
	Избыточное употребление алкоголя для «релаксации»
	Неадекватные условия для сна: дискомфортный матрас и подушка, бытовая пыль, шум и избыток освещенности

- на фоне приема селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (флуоксетин, пароксетин, циталопрам) за счет изменения соотношения тормозных и активирующих нейромедиаторов;
- на фоне применения стимуляторов, особенно кофеина и его производных.

Наконец, инсомния может возникать вторично при других нарушениях сна. В этом случае мишень для терапии – первичное расстройство. Отметим, что психотерапия инсомнии обычно облегчает течение и других расстройств сна за счет более правильного режима сна, ограничения стимулов и т.д. Снотворные средства могут применяться избирательно, предпочтительно отдается краткосрочному использованию. Вот некоторые примеры.

При синдроме беспокойных ног пациенты не могут уснуть или просыпаются по ночам, но у этого есть явная причина – неприятные ощущения в ногах, которые возникают вечером, побуждают пациента двигаться и которые проходят при движении. Лечение направлено на эти симптомы, и, когда они отступают, сон восстанавливается.

При синдроме обструктивного апноэ сна (СОАС) нарушения дыхания и ночные пробуждения из-за удушья разрушают нормальную структуру сна, не дают пациенту выспаться. В такой ситуации нужно восстановить ночное дыхание, а если у пациента есть избыточная масса тела – помочь ему нормализовать индекс массы тела.

Цели и методы лечения

Выделяют 2 подхода к лечению инсомнии. Первый – неспецифический, применяется при любом виде инсомнии, но особенно при хронической. Это психотерапия, и она складывается из 3 направлений:

- обучение пациента правилам гигиены сна;
- поведенческая терапия: создание подходящих условий для наступления сна;
- когнитивная терапия: изменение представлений о собственном сне.

Психотерапия инсомнии также эффективна, как фармакотерапия, но значительно менее доступна в силу дефицита специалистов и стоимости стандартного часа консультации. Подробный разбор методик психотерапии инсомнии находится за рамками данной статьи.

Фармакотерапия

Спит человек или бодрствует, зависит от баланса активности тормозных и активирующих систем в головном мозге. Назначая снотворные, мы изменяем этот баланс таким образом, чтобы человеку было легче расслабиться и уснуть. Рассмотрим основные группы препаратов, доступные в РФ.

Производные бензодиазепина и фенobarбитал

Производные бензодиазепинов (Феназепам, клоназепам и др.) увеличивают сродство γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) к рецептору и за счет этого повышают тормозной постсинаптический потенциал, снижают возбудимость нейрона. Их снотворный эффект реализуется через $\alpha 1$ -субъединицу рецепторного комплекса ГАМК. К сожалению, они также обладают анксиолитическим, амнестическим, миорелаксирующим эффектом; в силу последнего они противопоказаны при синдроме апноэ сна.

Большинство бензодиазепинов обладают сразу несколькими из перечисленных эффектов и в большинстве случаев отличаются длительным, до 12 и более часов, периодом полувыведения. Из-за своей низкой избирательности и длительного действия бензодиазепины вызывают побочные эффекты: ухудшение памяти, дневную сонливость, неустойчивость. При длительном применении они могут вызвать привыкание, которое формируется в силу снижения чувствительности ГАМК-рецепторного комплекса. Считается, что это происходит за счет снижения доли аллостерически сопряженных участков связы-

вания лигандов, а также за счет изменения экспрессии субъединиц. По мере того как ответ на терапию снижается, пациенты начинают увеличивать дозу препарата, все больше страдая от побочных эффектов. Чтобы не допустить этого, бензодиазепины следует применять не более 3–4 нед [3]. Все препараты этой группы доступны только по специальному рецепту.

В РФ и в некоторых странах Европы доступен один атипичный бензодиазепин – тофизопам, у которого преобладает анксиолитический эффект, а прочие свойства, в том числе седативные, проявляются слабо. Его используют как «дневной анксиолитик» в лечении расстройств, сопровождающихся тревогой, и выписывают на обычном рецептурном бланке. В международной практике также используются другие относительно безопасные бензодиазепины (эстазолам, темазепам, флоразепам, квазепам, триазолом). В РФ они пока недоступны.

В силу исторических причин в России до сих пор широко применяются препараты на основе фенobarбитала, чаще всего в жидкой форме в сочетании с этанолом и ментоловым маслом. Это действующее вещество – также лиганд ГАМК-рецепторного комплекса. Фенobarбитал – сильнодействующее снотворное, которое даже при относительно недолгом применении вызывает привыкание и зависимость. Из-за нескольких центральных побочных эффектов злоупотребление фенobarбиталом ведет к угнетению когнитивных функций. Особенно опасен фенobarбитал для женщин со скрытым остеопорозом, поскольку из-за длительного периода полувыведения снижается устойчивость, повышается риск падений.

Другие лиганды ГАМК (Z-группа)

Ряд молекул не имеет бензодиазепинового компонента в своей структуре, но они способны связываться с рецепторным комплексом ГАМК, в высокой степени аффинны к $\alpha 1$ -субъединице и поэтому более безопасны; характеризуются относительно коротким (от 1 до 5 ч) периодом полувыведения. Эти молекулы – зопиклон, золпидем и залеплон – широко применяются в клинической практике. К сожалению, на них распространяются меры ограничения, принятые для бензодиазепинов: не применять дольше 3–4 нед, не применять при синдроме апноэ сна. Все препараты этой группы с 2015 г. доступны только по специальному рецепту.

Конкурентные агонисты H_1 -рецепторов гистамина

Гистаминергическая система – одна из главных активирующих систем мозга. При инсомнии, особенно при острой, она бывает чрезвычайно активна, и это мешает пациенту уснуть. Ослабив активность этой системы, можно вызвать сонливость. Блокаторы H_1 -рецепторов гистамина вошли в клиническую практику в 1960-е годы [4].

Существует три поколения этих молекул [5]. Молекулы II и III поколения гидрофильны, поэтому в центральную нервную систему почти не проникают и поэтому как снотворные их не используют. Антигистаминные I поколения липофильны, легко проникают через гематоэнцефалический барьер, действуют в центральной и периферической нервной системе. Кроме антигистаминного они обладают М-холиноблокирующими и α -адреноблокирующими свойствами, тем не менее центральный антигистаминный эффект превалирует. Поэтому антигистаминные I поколения (дифенгидрамин и доксиламин) применяют как снотворные. У доксиламина продолжительность действия короче (7,5 ч против 12 ч), поэтому он в меньшей степени вызывает утреннюю сонливость. К противопоказаниям относят период лактации, гиперплазию предстательной железы, закрытоугольную глаукому.

Доксиламин представлен в РФ несколькими препаратами, в частности препаратом Донормил. Это препарат французского производства, в России применяется с 1990-х годов. Первые исследования по доксиламину в нашей стране проводил коллектив под руководством академика А.М. Вейна [6]. По выраженности снотворного эффекта Донормил сопоставим с препаратами Z-группы, но в отличие от них отпус-

кается по обычному рецепту. Накоплен опыт применения доксиламина в психиатрии [7] и лечении нарушений сна у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [8].

Согласно отечественным и международным рекомендациям выделяют следующие ниши применения Донормила:

- острая инсомния, возникшая на фоне стресса [9];
- инсомния, возникающая как проявление синдрома отмены [10];
- инсомния на фоне лекарственной зависимости, для перевода на антагонист рецепторов другого нейромедиатора [11];
- расстройства сна у беременных в течение всей беременности, но не в периоде лактации [2].

Мелатонин

Мелатонин – гормон эпифиза, который действует как регулятор биологических ритмов и легкое снотворное. Седативный эффект мелатонина слаб, и поэтому мелатонин целесообразно рассматривать в большей степени как адаптоген. Также мелатонин помогает в работе по организации нормального режима сна и бодрствования, облегчая пациенту переход к более здоровому образу жизни. За счет других своих эффектов, в частности гипогонадотропного, мелатонин допустимо применять в лечении климактерического синдрома.

Ограничение мелатонина – короткий период полувыведения, от 30 мин до 2 ч. Из-за этого он малоэффективен при инсомниях, включающих ночные пробуждения и ранние утренние пробуждения. В России существует препарат мелатонина продленного действия, но по инструкции его допустимо применять только у лиц старше 55 лет.

Антидепрессанты с седативным действием

У пациентов с депрессией или отдельными симптомами депрессивного расстройства бывает сложно разобраться, что первично – депрессия или нарушения сна. Так или иначе антидепрессанты с седативным действием применяются для лечения первичной и вторичной инсомнии. Их использование обосновано в большей степени при хронической инсомнии, особенно на фоне соматических заболеваний. Применение этих препаратов требует понимания их нейрофармакологии и обоснования в виде соответствующего диагноза. Назначение антидепрессантов – прерогатива неврологов и психиатров. Это позволяет защитить от неприятных последствий и пациента, и врача. Например, назначив антидепрессант по поводу нарушенного сна пациенту с замаскированным под депрессию биполярным расстройством, врач рискует получить непредсказуемые последствия в момент смены фазы.

Перечислим некоторые из них:

- Тразодон – частичный антагонист рецепторов гистамина. Не снижает половое влечение, не способствует повышению массы тела, применяется при психогенных депрессиях, алкогольной и лекарственной зависимости, тревожно-депрессивных состояниях.
- Амитриптилин – классический трициклический антидепрессант, используется при различных депрессивных состояниях. Его основной эффект – блокада обратного захвата серотонина и норадреналина, побочный – холинолитический. Из-за этого у амитриптилина множество побочных эффектов: сухость во рту, тахикардия, расстройством аккомодации.
- Миансерин и мirtазапин – блокаторы H_1 -гистаминовых и α_1 -адренорецепторов. Применяются при вторичных нарушениях сна на фоне психических заболеваний.
- Агомелатин – синтетический агонист рецепторов мелатонина и антагонист рецепторов серотонина. Применяется при депрессии, особенно сопровождающейся нарушениями сна.

Инсомния: клинические ситуации

В данном разделе мы рассмотрим 6 клинических случаев, чтобы проследить логику рассуждения при работе с инсом-

нией – следует в первую очередь понять ее форму: острая она или хроническая, а также возникла ли она первично или связана с общим состоянием здоровья пациента. Мы также продемонстрируем возможности доксиламина (Донормил) в некоторых нишах его применения, описанных выше.

Острая инсомния при потере работы

Пациент Л., мужчина 37 лет, обратился с жалобами на нарушенный сон и низкое качество ночного сна. Со слов пациента, за несколько дней до визита на работе произошло сокращение кадров, в результате он вынужден одновременно искать новую работу и рефинансировать свои кредиты, чтобы не попасть в долговую яму. Ночью, когда Л. ложится спать, его мучает навязчивый поток тревожных мыслей о работе, деньгах и будущем. Ночью просыпается 2–3 раза, и ему снова трудно уснуть, утром чувствует себя вялым, уставшим и разбитым, даже если провел в постели 7–8 ч. В анамнезе неврологических заболеваний нет, ранее нарушений сна не отмечал. Страдает от хронического гастрита, периодически принимает омепразол, антациды.

У пациента налицо острый стресс – потеря работы и финансовые трудности. Клинически мы наблюдаем пресомнические и интрасомнические нарушения. Уточнив у Л., как часто они возникают, получаем ответ: «Постоянно, почти каждую ночь, как работу потерял». Все критерии диагноза «острая инсомния» (F51.02) налицо. В такой ситуации задача врача – купировать нарушение сна, чтобы восстановить работоспособность пациента (это его основной запрос) и не дать сформироваться поддерживающим факторам инсомнии.

Пациенту Л. назначен доксиламин (препарат Донормил) 15 мг, по 1 таблетке за полчаса до отхода ко сну, на 7 дней. Донормил ослабит уровень нервного возбуждения, опосредованного гистамином, и позволит пациенту легче уснуть и не просыпаться ночью. Также дана поведенческая рекомендация – вставать утром в одно и то же время. Смысл ее таков: если пациент по утрам встает независимо от качества ночного сна, у него не сформируется негативный стереотип, и спальня будет ассоциироваться только со сном (и сексуальной активностью).

Пациент Л. выполнил все рекомендации, и в течение недели его сон восстановился. Это позволило ему успокоиться, окончательно прожить ситуацию потери работы и приступить к спокойному, систематическому поиску новых вариантов.

Острая инсомния в большинстве случаев легко купируется снотворными препаратами. Если же нарушения сна не проходят или если ситуация ухудшается, то инсомния, скорее всего, вторична. У пациентов, особенно молодых, острый стресс может спровоцировать яркие симптомы психического расстройства, которое до того протекало незаметно.

Эпизодическая инсомния на фоне лекарственного ринита

Пациент Н., мужчина 43 лет, обратился к врачу с жалобами на вялость, сонливость, плохое качество ночного сна. В ближайшие 2 мес он ложится спать около полуночи и просыпается в 5:30 – 6:00 в связи с тем, что у него ночью закладывает нос и становится трудно дышать. Проснувшись, не может снова уснуть и к началу рабочего дня чувствует себя разбитым и сонным.

В такой ситуации следует сразу уточнить, есть ли у пациента проблемы с носовым дыханием днем. В данном случае они действительно есть: уже 4 мес он каждый день пользуется сосудосуживающими спреями. Одной дозы назального спрея ему хватает на 3–4 ч. Какой бы ни была исходная причина, к моменту обращения в результате длительного применения деконгестантов сформирован лекарственный ринит. Пациенту приходится повышать дозировку, но из-за нарушенного кровообращения слизистой носа воспалительный процесс продолжается.

Пациенту рекомендована консультация ЛОР-врача, который отменил деконгестанты и назначил орошение слизистой

оболочки полости носа и глюкокортикоиды для местного применения. Через 10 дней пациент пришел на повторный прием в состоянии крайнего раздражения: он почувствовал эффект терапии, но качество ночного сна осталось низким. К утру действие вечерней дозы интраназальных препаратов заканчивалось, и пациент просыпался. Днем без привычного ему назального спрея Н. страдал от заложенности носа, по его словам, «опухал так, что терял способность думать».

К таким жалобам следует относиться серьезно, поскольку ринит и связанный с ним отек слизистой значительно снижают качество жизни. По согласованию с ЛОР-врачом пациенту предложен компромиссный вариант. За полчаса до отхода ко сну он принимал таблетку доксиламина (препарат Донормил) и непосредственно перед сном делал по одному впрыскиванию деконгестанта. Поскольку доксиламин – это антигистаминное вещество, он ослабляет отек и воспаление, даже если они не чисто аллергического происхождения.

На фоне приема Донормила пациент Н. отметил, что перестал просыпаться по утрам. Отек носа в ночное время регрессировал, и через несколько дней пациент сумел выспаться без деконгестанта. В последующие 2 мес под наблюдением ЛОР-врача ему удалось полностью избавиться от назальных средств и восстановить ночное дыхание.

Доксиламин может помочь при нарушениях сна на фоне аллергического или лекарственного ринита, равно как и при нарушениях сна во время простудных заболеваний. Препарат нельзя рассматривать как средство монотерапии, а пациента следует проконсультировать у ЛОР-врача, чтобы исключить такие проблемы, как дефект носовой перегородки и другие заболевания этой зоны. В первую очередь нужно серьезно относиться к жалобам пациентов: ринит и связанный с ним отек нарушают качество жизни, снижают работоспособность и, как мы увидели на этом примере, действительно могут разрушать сон человека.

Инсомния во время беременности

Пациентка М., женщина 29 лет, обратилась к врачу по поводу ночных пробуждений, утренней усталости, дневной сонливости. В настоящее время беременна вторым ребенком, срок 22–23 нед. Жалобы появились еще в I триместре, когда М. отмечала общее недомогание, приступы тошноты. Возникшие тогда нарушения сна сохранились, к ним добавилась изжога по ночам. Также М. страдает от спазмов икроножных мышц, которые возникают по вечерам и мешают ей спать. По поводу судорог принимала венотоники и препараты кальция, без явного эффекта. Наблюдающий акушер-гинеколог рекомендует больше спать и отдыхать, тем не менее сон стал неглубоким и все больше теряет в качестве. Важно, что у М. также имела место тошнота беременных *hyperemesis gravidarum*, которую часто называют ранним токсикозом. В ближайшие к обращению дни пациентку начали беспокоить ноющие боли в нижней части спины, остро нарушившие ее сон.

Чтобы разобраться в происходящем с М., выделим ее жалобы. Их 4: неглубокий сон с пробуждениями ночью, ночная изжога, судороги в икроножных мышцах, боли в пояснице. Дневная сонливость – характерное следствие этих проблем. Теперь разберем перечисленные симптомы по отдельности.

Неглубокий сон во время беременности можно считать условной нормой. У беременных физиологически высок уровень прогестерона – мощного гестагена, который поддерживает беременность (этому свойству он и обязан своим названием). Прогестерон легко проникает через гематоэнцефалический барьер и в головном мозге метаболизируется в ряд нейростероидов, в том числе аллопрегнанолаон. Эта группа веществ обладает ГАМКергическими свойствами и поэтому в целом способствует торможению, успокоению беременных. Вероятно, в силу этого эффекта к середине беременности многие женщины отмечают за собой рассеянность, снижение способности к концентрации. При этом за счет активации рецепторов ГАМК в ретикулярной формации моста возникает и

обратный эффект – активация. Из-за этого женщина засыпает, но не может уснуть глубоко и хорошо отдохнуть во сне. Как правило, эти симптомы переносятся хорошо, но в данном случае присутствует комплекс проблем.

Изжога у беременных связана с изменением конфигурации тела: увеличенный живот сокращает объем экскурсии диафрагмы, влияет на положение желудка и пищевода. В результате возникает изжога, особенно у беременных с гастритом или эзофагитом в анамнезе, и в отдельных случаях сон нарушается из-за гастроэзофагеального рефлюкса. Решение о лечении гастрита у беременной должен принимать гастроэнтеролог, но в качестве симптоматической терапии допустимо применение антацидных средств.

Судороги икроножных мышц имеют свое название – крампи, и по Международной классификации болезней 10-го пересмотра этому состоянию соответствуют коды R25.2 и G47.62. Клинически это именно судорога – резкое непроизвольное сокращение мышцы, которое вызывает боль, а когда судорога проходит, остается напряжение в мышце, из-за которого женщине трудно уснуть. Крампи часто пытаются лечить венотониками и препаратами кальция, обычно с ограниченным эффектом. Такие судороги возникают из-за дефицита магния [12]. У беременных магний активно расходуется для построения и обеспечения работы плаценты. Поскольку большинство женщин входит в беременность без надлежащей подготовки, дефицит магния манифестирует, чаще во второй половине беременности. Крампи возникают примерно у 30% беременных, особенно в III триместре, и хорошо отвечают на терапию пероральными препаратами магния [13].

Наконец, боль в пояснице и спине у большинства беременных связана с увеличенной массой тела и ограниченной подвижностью. Большая часть нагрузки приходится на поясницу, и, если женщине не удастся глубоко расслабиться во сне, мышцы начинают болеть. Для профилактики этого состояния используют мягкий массаж (при отсутствии противопоказаний) и специальные подушки для беременных.

Таким образом, у М. сложились 4 фактора, совместно нарушающих ее сон. Такое состояние требует обязательно с немедленной помощи, так как нарушенный сон – известный фактор риска осложнений беременности, а значит, и перинатальных осложнений. Исходя из этого М. назначили препараты магния, антациды симптоматически и рекомендовали подушку для беременных. Это облегчило ее состояние, но ей по-прежнему было сложно засыпать.

Если сон женщины не удалось восстановить, то в отдельных случаях во время беременности допустимо применять доксиламин (Донормил). Для этого следует выполнить три условия. Во-первых, надо оценить потенциальные риски и пользу для женщины. Во-вторых, назначать доксиламин следует в ситуации, когда на физиологические отклонения в качестве сна у беременной накладывается острая стрессовая ситуация (психологический стресс, болевой синдром и т.п.), и женщина соответствует критериям острой инсомнии. В-третьих, начинать терапию следует всегда с минимальной дозы, титровать ее с осторожностью. Длительность лечения не должна превышать 5–7 дней, а в идеальном случае доксиламин применяется эпизодически, а не курсовым приемом.

В описанном случае применение доксиламина (Донормил) в течение 3 дней вкупе со всеми прочими методами позволило привести сон М. к тому состоянию, которое ожидается у здоровой беременной.

Инсомния в перименопаузе

Пациентка Ф., женщина 53 лет, обратилась к врачу с жалобами на сердцебиение, «ком в горле», плохое качество сна. Обычно Ф. хорошо засыпает, но иногда не может уснуть из-за потока тревожных мыслей о детях и внуках; часто просыпается по ночам, утром чувствует себя вялой и сонной. Ранее Ф. проходила обследования у кардиолога и

эндокринолога, патологии сердца и щитовидной железы не выявлено; анамнез по заболеваниям сердца и онкологии не отягощен. По рекомендации одного из врачей Ф. эпизодически принимает Феназепам.

Столкнувшись на приеме с женщиной в возрасте 45–60 лет (это период называют климактерием), следует сразу же после опроса о жалобах уточнить состояние ее менструальной функции. Множество жалоб в этом возрасте связаны с менопаузальными расстройствами, в частности с климактерическим синдромом. Нарушения сна – самостоятельный и значимый кластер этого синдрома. Как и другие проблемы, они возникают и прогрессируют по мере того, как нервная система женщины сталкивается с депривацией эндогенных эстрогенов [14]. Нарушения сна в этом возрасте встречаются у 40% женщин, и в большинстве случаев это именно климактерический синдром.

Если менструации у женщины старшего возраста идут с большими задержками или уже прекратились, следует уточнить наличие вазомоторных или психосоматических симптомов. Характерны приливы жара, которые часто маскируются под общее недомогание, «ком в горле» (globus hystericus), приступы сердцебиения, ощущение духоты днем или ночью. Такие женщины долго и безуспешно обследуются у разных специалистов, не получая адекватного диагноза и соответствующего лечения.

Работа с нарушениями сна в перименопаузе происходит в 2 этапа. На I этапе надо избавить женщину от нарушений сна, связанных с климактерическим синдромом. На II этапе, если у нее сохраняются нарушения сна, их следует лечить дополнительно.

Итак, сначала врач-гинеколог должен подтвердить, что у женщины в климактерии есть приливы жара, для этого он назначает обследование, которое помогает исключить противопоказания к назначению менопаузальной гормональной терапии (МГТ), оптимального метода лечения в этой ситуации, и подобрать правильный режим дозирования препаратов. Не вдаваясь в тонкости выбора МГТ, отметим, что многие пациенты (и многие врачи) боятся «гормонов» – эти страхи необоснованны. Известно, например, что МГТ не повышает как таковой риск рака молочной железы, но увеличивает вероятность того, что рак будет диагностирован, причем на более ранней стадии, и что лечение будет более эффективным [15]. Что же касается риска тромбозов, то компетентный врач-гинеколог может назначить женщине трансдермальные формы эстрогенов, которые мало влияют на синтез факторов свертывания в печени.

Если на фоне МГТ у женщины остаются эпизодические нарушения сна, ей можно рекомендовать снотворные для краткосрочного приема. Следует отдавать предпочтение снотворным, действие которых длится всю ночь – это позволяет избежать ночных пробуждений. Одним из вариантов может быть доксаламин (Донормил), который можно выписать по обычному рецепту, поэтому рекомендовать его может любой врач, и для женщины препарат оказывается более доступен, чем препараты Z-группы.

Если на фоне МГТ у пациентки сохраняются нарушения сна, соответствующие критериям диагноза хронической инсомнии, лечить ее следует в соответствии с рекомендациями: 1-я линия терапии – когнитивно-поведенческая терапия. Если она недоступна или недостаточно эффективна, терапию выбирают исходя из особенностей симптоматики, назначают антидепрессанты с седативным эффектом, анксиолитики или другие препараты. Бензодиазепины (Феназепам, клоназепам) не используют из-за риска формирования зависимости.

Назначая снотворное женщине в климактерии, следует предупредить ее о риске сонливости в утренние часы. Сонливость ведет к нарушению устойчивости и повышает риск падений, в том числе с переломами. Если у женщины уже были падения в последние годы, снотворные следует назна-

чать осторожно, по возможности эпизодически, используя небольшие дозы.

В случае пациентки Ф. врач-гинеколог подтвердил климактерический синдром и рекомендовал комбинированную МГТ: микронизированный прогестерон и эстрадиол трансдермально. Уже через 2 нед большинство жалоб регрессировало, а нарушения сна в дальнейшем возникали только на фоне стрессовых ситуаций.

Вторичная инсомния на фоне СОАС

Пациент В., 56 лет, обратился к врачу с жалобами на дневную сонливость, хроническую усталость, низкое качество ночного сна и утренние головные боли. Он легко и быстро засыпает, но часто просыпается по ночам, чтобы сходить в туалет. Ранее уже принимал снотворные препараты (Феназепам, зопиклон), но не отметил эффекта. Зафиксирована выраженная избыточная масса тела: при росте 179 см составляет 121 кг, следовательно, индекс массы тела 37,8 кг/м², что соответствует ожирению 2-й степени. Из анамнеза также известно, что пациент страдает от артериальной гипертензии.

Столкнувшись с нарушениями сна у больных с ожирением, следует в первую очередь исключить СОАС. Больные СОАС в большинстве случаев храпят по ночам, и если не замечают этого сами, то беспокоят своих близких. Обычно они легко засыпают, но ночью, из-за остановок дыхания во сне у них возникают микроактивации, нормальная структура сна нарушается. В результате утром они чувствуют себя вялыми и сонными, днем им также хочется спать [16].

Назначать снотворные больным СОАС не следует. Большинство снотворных, и особенно бензодиазепины, угнетают дыхательный центр и могут спровоцировать обострение ночного удушья. Кроме того, даже если пациент соответствует критериям инсомнии, эта инсомния при СОАС вторична, и лечить нужно причину заболевания. По тем же соображениям хирургическое лечение СОАС тоже ограничено: после увулопалатопластики храп действительно проходит на некоторое время, но нарушения дыхания во сне сохраняются [17].

Для диагностики СОАС недостаточно опроса – необходимо инструментальное обследование. Это может быть скрининговый инструмент (пульсоксиметрия, 2–3-канальный кардиореспираторный мониторинг с оксиметрией) или полноценное обследование (6–12-канальный кардиореспираторный мониторинг; полисомнография на дому или в стационаре). В любом случае проводить обследование и оценивать результаты должен врач специализированного отделения медицины сна. Перечень существующих в РФ отделений доступен на сайте Российского общества сомнологов (rosssleep.ru).

У пациента В. по результатам стационарной полисомнографии диагностировали СОАС тяжелой степени, рекомендовали терапию постоянным положительным давлением в дыхательных путях (СиПАП-терапия). В течение недели после инициации терапии беспокоящие его симптомы полностью регрессировали.

Есть ситуация, когда применение снотворных при СОАС оправданно. Часть пациентов испытывают тревогу и беспокойство, когда начинают использовать аппарат для СиПАП-терапии; маска, которую они вынуждены надевать на время ночного сна, мешает им уснуть. В этом случае на период адаптации к маске можно рекомендовать снотворное, предупредив пациента о недопустимости применения снотворного без СиПАП-аппарата.

Инсомния как маска депрессивного расстройства

Пациентка Д., 62 года, обратилась к врачу с жалобами на нарушенный сон, ночные пробуждения, ранние утренние пробуждения. По словам Д., порой она вообще не спит: «Ложусь, кручусь, кручусь, а сна все нет и нет, так и ворочаюсь всю ночь». Также чувствует подавленность, часто не хочет вставать по утрам: «Утром идти некуда, я так и лежу, и лежу

в постели». Описанные жалобы нарастают в течение последних 5 лет и привели к значительному снижению качества жизни. Менопауза (последняя менструация) состоялась в 51 год, климактерический синдром протекал у Д. в легкой форме, поэтому от приема МГТ она в свое время отказалась. По поводу своих нарушений сна она принимала различные снотворные: мелатонин, доксиламин, фенотал, зопиклон, золпидем – эффект всех препаратов прекращался в течение нескольких дней.

Учитывая возраст пациентки и нарушения сна, климактерический синдром полностью исключить нельзя – он может манифестировать и в постменопаузе. Тем не менее терапия МГТ ей противопоказана: по существующим рекомендациям МГТ должно быть назначено либо не позже 65 лет, либо в течение 10 лет после менопаузы. Если МГТ назначить в этом окне возможностей, ее можно проводить пожизненно, если же окно возможностей упущено, потенциальные негативные эффекты терапии перевешивают пользу.

Можно было бы предложить Д. альтернативные методы лечения климактерического синдрома, однако полный комплекс симптомов заставляет задуматься о другой проблеме. Подавленное настроение, ранние утренние пробуждения, нежелание вставать по утрам – типичные симптомы депрессии. Прицельный опрос выявляет еще один характерный симптом: утрату ощущения радости от деятельности, которая раньше приносила удовольствие. Наконец, частая смена снотворных без устойчивого эффекта – верный признак психогенной инсомнии. Такие пациенты в зоне высокого риска по злоупотреблению лекарственными средствами.

Пациентке рекомендованы консультация клинического психолога, а также прием антидепрессанта с седативным действием (тразодон). Через 2 мес на повторной консультации она отметила некоторое улучшение состояния, тем не менее ощущение отсутствия сна в течение всей ночи по-прежнему периодически возникало. В целом пациентка была скорее разочарована терапией и просила произвести замену препарата.

К подобным просьбам следует относиться осторожно: ощущение «я не спала всю ночь» обманчиво. Этот феномен называют агнозией сна: из-за нарушенной структуры сна пациент множество раз просыпается или почти просыпается в течение ночи, что и создает описанное ощущение. В подобных случаях терапия должна быть направлена на причины неглубокого сна: тревогу, плохую организацию режима сна и бодрствования. Все это – задача специалиста по работе с хронической инсомнией, а сталкиваясь с такой проблемой в обычной практике, не следует рассчитывать на высокую эффективность фармакопрепаратов. Медикаментозная терапия позволяет улучшить ситуацию, но лишь в редких ситуациях возвращает пациенту нормальный сон. Важно помнить, что качество сна отражает образ жизни в целом (ментальная гигиена, подвижность, питание и т.д.).

Заключение

Сон – это активное состояние, от которого зависит здоровье и дееспособность человека в бодрствовании. С нарушениями сна в своей практике сталкиваются врачи любых специальностей, при этом пациентов с хроническими расстройствами (хроническая инсомния, СОАС, снохождение и т.д.) следует отправлять к специалисту-сомнологу, а острые нарушения сна,

особенно стресс-зависимые, допустимо корректировать с помощью снотворных. Доксиламин (Донормил) обладает хорошим профилем эффективности и безопасности и поэтому остается препаратом выбора при острых нарушениях сна.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Полуэктов М. Инсомния. Сомнология и медицина сна. Под ред. М.Г.Полуэктова. М.: Медфорум, 2016; с. 298–318.
[Poluektov M. Insomnia. Somnology and sleep medicine. Pod red. M.G.Poluektova. Moscow: Medforum, 2016; p. 298–318 (in Russian).]
2. Полуэктов М.Г., Бузунов Р.В., Авербух В.М. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической инсомнии у взрослых. Неврология и Ревматология (Прил. к журн. Consilium Medicum). 2016; 2: 41–51.
[Poluektov M.G., Buzunov R.V., Averbukh V.M. et al. Draft clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic insomnia in adults. Neurology and Rheumatology Neurology and Rheumatology (Suppl. Consilium Medicum). 2016; 2: 41–51 (in Russian).]
3. Vinkers CH, Olivier B. Mechanisms Underlying Tolerance after Long-Term Benzodiazepine Use: A Future for Subtype-Selective GABA(A) Receptor Modulators? Adv Pharmacol Sci 2012; 2012: 416864.
4. Horlen CK, Cuevas J. Chapter 14 – Antihistamines (H1 receptor antagonists). In Side Effects of Drugs Annual. Ray SD, Ed. Elsevier 2019; 41: 163–70.
5. Simons FER. Advances in H1-antihistamines. N Engl J Med 2004; 351: 2203–17.
6. Вейн А.М. Отчет об исследовании Донормила у больных инсомнией. Центр сомнологических исследований. М., 1997.
[Wayne A.M. Report on a study of Donormil in patients with insomnia. Center for Somnological Research. Moscow, 1997 (in Russian).]
7. Смуглевич А.Б., Железнова М.В., Павлова Л.К. Применение препарата «Донормил» при лечении нарушений сна средней и легкой степени выраженности в практике психиатра. Психиатрия и психофармакотерапия. 2006; 8 (1): 12–7.
[Smulevich A.B., Zheleznova M.V., Pavlova L.K. Primenenie preparata "Donormil" pri lechenii narushenii sna srednei i legkoi stepeni vyrazhennosti v praktike psikiatrii. Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2006; 8 (1): 12–7 (in Russian).]
8. Смирнов А.А., Густов А.В., Желтова О.Ю. Эффективность применения дономилла в лечении инсомний у больных дисциркуляторной энцефалопатией. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2006; 106 (3): 64.
[Smirnov A.A., Gustov A.V., Zheltova O.Yu. Effektivnost' primeneniia donomila v lechenii insomnii u bol'nykh distsirkuliatornoi entsfalopatiei. Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova. 2006; 106 (3): 64 (in Russian).]
9. Мельников А.Ю. Острая инсомния: естественное течение и возможности коррекции. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. Спецвып. 2019;119: 28–35.
[Mel'nikov A.Yu. Ostraia insomniia: estestvennoe techenie i vozmozhnosti korrektsii. Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova. Spetsvyp. 2019;119: 28–35 (in Russian).]
10. Wilson SJ, Nutt DJ, Alford et al. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders. J Psychopharmacol 2010; 24: 1577–601.
11. Ковальзон В.М. Роль гистаминергической системы головного мозга в регуляции цикла бодрствования-сон. Физиология человека. 2013; 39: 13–23.
[Koval'zon V.M. Rol' gistaminergicheskoi sistemy golovnogogo mozga v regulatsii tsikla boдрствovanie–son. Fiziologiya cheloveka. 2013; 39: 13–23 (in Russian).]
12. Sebo P, Cerutti B, Haller DM. Effect of magnesium therapy on nocturnal leg cramps: A systematic review of randomized controlled trials with meta-analysis using simulations. Fam Pract 2014; 31: 7–19.
13. Supakatisant C, Phupong V. Oral magnesium for relief in pregnancy-induced leg cramps: a randomized controlled trial. Matern Child Nutr 2015; 11: 139–45.
14. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2017; 24: 728–53.
15. Baber RJ, Panay N, Fenton A. IMS Writing Group 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. Climacteric 2016; 19: 109–50.
16. Sheperdycky MR, Banno K, Kryger MH. Differences between men and women in the clinical presentation of patients diagnosed with obstructive sleep apnea syndrome. Sleep 2005; 28: 309–14.
17. Franklin KA, Anttila H, Axelsson S et al. Effects and side-effects of surgery for snoring and obstructive sleep apnea – a systematic review. Sleep 2009; 32: 27–36.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Бурчаков Денис Игоревич – НОЧУ ДПО ВМШ. E-mail: dr.burchakov@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9081-9041>

Тардов Михаил Владимирович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. исследовательского отд. сурдологии и патологии внутреннего уха ГБУЗ НИКИО им. Л.И. Свержевского. E-mail: mvtardov@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6673-5961>

Denis I. Burchakov – Higher Medical School, E-mail: dr.burchakov@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9081-9041>

Michail V Tardov – D. Sci. (Med.), Sverzhewsky Research Institute of Clinical Otorhinolaryngology. E-mail: mvtardov@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6673-5961>

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.03.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.03.2020