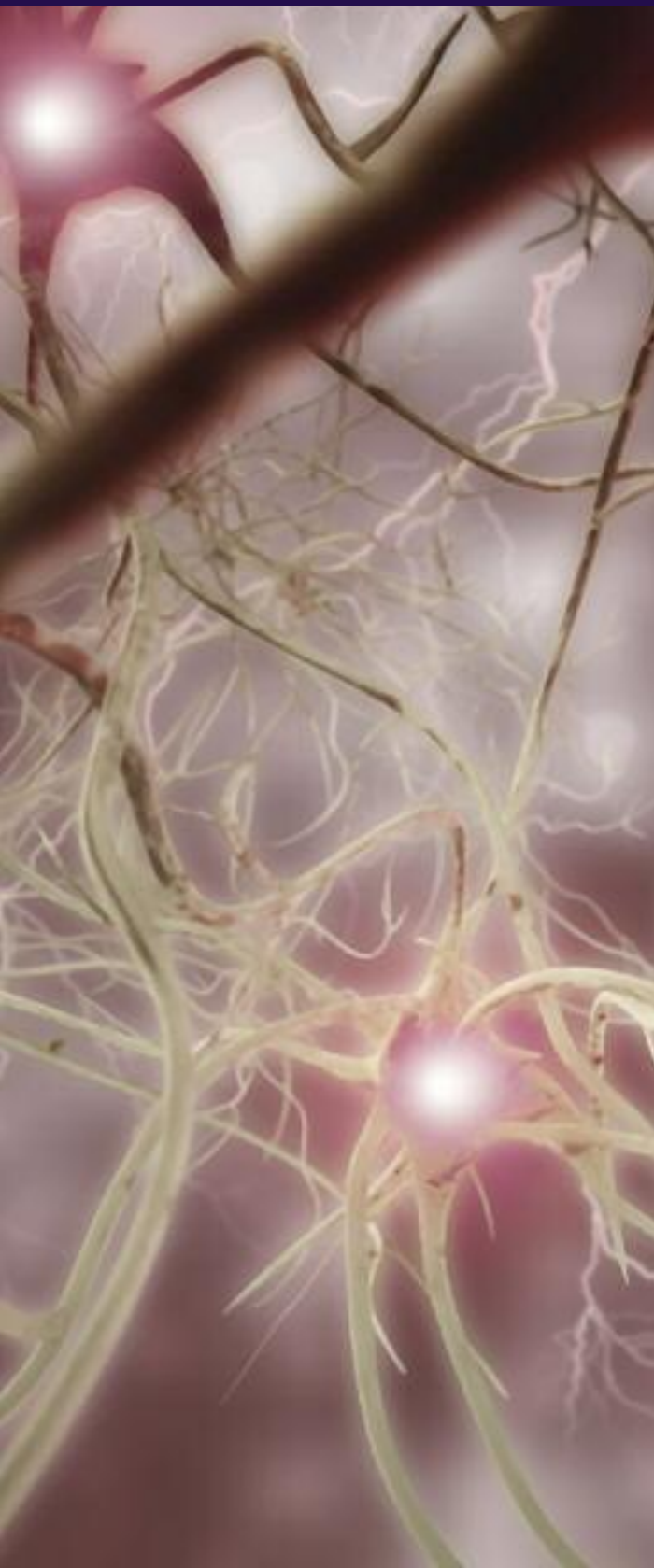


CONSILIUM MEDICUM

Том 21, №2, 2019

VOL. 21, No. 2, 2019

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



НЕВРОЛОГИЯ РЕВМАТОЛОГИЯ NEUROLOGY RHEUMATOLOGY

Мультидисциплинарная технология
поиска цели реабилитации

Роль нейротрофических факторов
в развитии постинсультной депрессии

Острое отравление таллием: характеристика
неврологических расстройств

Поиск диагностических корреляций у лиц
женского пола с инфарктом головного мозга

Коморбидный пациент в практике невролога

Патофизиологические аспекты
резорбции грыж межпозвонкового диска

Периодическая катетеризация мочевого
пузыря при цервикальной тетраплегии

Терапия боли у коморбидных
больных остеоартритом

Головная боль напряжения

Логопедическая работа при дизартрии

Терапия эпилептического статуса

Хронические цереброваскулярные
заболевания

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

Год основания журнала – 1999.

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

Главный редактор журнала:

Фомин Виктор Викторович,

чл.-кор. РАН, д. м. н., профессор,

Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Главный редактор номера:

Стаховская Людмила Витальевна,

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ, CONSILIUM MEDICUM 2019, ТОМ 21, №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 от 18 декабря 2015 г.

Периодичность: 12 раз в год.

Учредитель: ЗАО «Медицинские издания»

Издатель: ЗАО «Консилиум Медикум»

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

Типография: 107023, Москва, ул. Электrozаводская, 21

Общий тираж: 55 тыс. экз.

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Каталог «Пресса России» 11776.

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

orscience.ru

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

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

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

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

Все права защищены. 2019 г.

Объединённая редакция

Адрес: 127055,

Россия, Москва,

ул. Новослободская, 31к4

Телефон: +7 (495) 098-03-59

Сайт: orscience.ru

E-mail: or@hmp.ru

Медицинский директор:

Б.А. Филимонов

Исполнительный директор:

Э.А. Батова

Научные редакторы:

Д.В. Волкова, М.Б. Капелович,

Д.А. Катаев, Е.В. Наумова

Литературные редакторы-корректоры:

М.Э. Витвицкая, Е.О. Аратова

Дизайн и верстка:

С.Л. Сиротин

ММА «МедиаМедика»

Адрес: 115054, Россия,

Москва, Жуков проезд, 19

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 387

Телефон: +7 (495) 926-29-83

Сайт: con-med.ru

E-mail: media@con-med.ru

Советник по управлению и развитию:

Т.Л. Скоробогат

Менеджер по работе с ключевыми клиентами:

Н.А. Зуева

Директор по рекламе:

Н.М. Сулова

Менеджеры по рекламе:

Е.Д. Кандина, Т.А. Романовская,

А.С. Спирина, С.Ю. Шульгина

Подписка:

subscribe@con-med.ru

+7 (495) 926-29-83 (доб. 125)

CONSILIUM MEDICUM

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

con-med.ru

Vol. 21, No. 2, 2019

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

The Journal was founded in 1999.

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

Editor-in-Chief:

Victor V. Fomin,

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

Editor-in-Chief of the issue:

Ludmila V. Stakhovskaya,

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

EDITORIAL BOARD, CONSILIUM MEDICUM 2019, VOLUME 21, No. 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, A.I. 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, I.M. 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, V.A. 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 №ФС77-63969.

Publication frequency: 12 times per year.

Founder: Meditsinskie izdaniya

Publisher: Konsilium Medicum

Publisher address: 3, 40 Novii Zikovskii tr., Moscow, 125167

Printing House: 21 Electrozavodskaya st., Moscow, 107023

Circulation: 55 000 copies.

The Journal content is free. Subscribe form is on the web-site.

Catalogue "Pressa Rossii" 11776.

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

orscience.ru

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

The Editorial Office assumes no responsibility for promotional material content.

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

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

All rights reserved. 2019.

Ob'yedinennaya redaktsiya

Address:

31c4 Novoslobodskaya st., Moscow, Russia

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

Site: orscience.ru

E-mail: or@hmp.ru

Medical director:

Boris A. Filimonov

Chief Executive:

Evelina A. Batova

Science Editors:

Darya V. Volkova,

Margarita B. Kapelovich,

Denis A. Kataev,

Elena V. Naumova

Literary editors-proofreaders:

Marina E. Vitvitskaya, Evgeniia O. Aratova

Design and layout:

Sergey L. Sirotin

MMA "MediaMedica"

Address:

19 Zhukov tr., Moscow, Russia

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

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

On-line version: con-med.ru

E-mail: media@con-med.ru

Management and development adviser:

Tatiana L. Scorobogat

Key account manager:

Nelly A. Zueva

Advertising services director:

Natalia M. Surova

Advertising services managers:


Evgenia D. Candina, Tatyana A. Romanovskaya,

Anna S. Spirina, Svetlana J. Shulgina

Subscription:

subscribe@con-med.ru

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

 объединённая
редакция


MEDIAMEDICA

АКУШЕРСТВО и ГИНЕКОЛОГИЯ

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

АЛЛЕРГОЛОГИЯ и ИММУНОЛОГИЯ

Ильина Н.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Феденко Е.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 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

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

ГЕРОНТОЛОГИЯ и ГЕРИАТРИЯ

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

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ

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

ИНФЕКЦИИ и АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ

Белобородов В.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
 Сидоренко С.В., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Яковлев С.В., профессор, д.м.н. (Москва)

КАРДИОЛОГИЯ

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

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА

Коков Л.С., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Сеницын 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)
 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 УША, ГОРЛА И НОСА

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

РЕВМАТОЛОГИЯ

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

УРОЛОГИЯ

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

ФТИЗИАТРИЯ

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

ХИРУРГИЯ

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

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

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

OBSTETRICS and GYNECOLOGY

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

ALLERGOLOGY and IMMUNOLOGY

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

INTERNAL MEDICINE

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

GASTROENTEROLOGY

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

GERONTOLOGY and GERIATRICS

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

INTENSIVE THERAPY

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

INFECTIO 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. Sinityn, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana N. Trofimova, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Igor E. Tyurin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

NEUROLOGY

Aleksei N. Boiko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga V. Vorobeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 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. Likhterman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Veronika I. Skvortsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Ludmila V. Stakhovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Anatolii I. Fedin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nikolai N. Iakhno, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

OTORHINOLARYNGOLOGY

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

PULMONOLOGY

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

Мультидисциплинарная технология поиска цели реабилитации у пациентов с церебральным инсультом на основе международной классификации функционирования, ограничения жизнедеятельности и здоровья
А.А.Шмонин, М.Н.Мальцева, Е.В.Мельникова

9

ОБЗОР

Роль нейротрофических факторов в развитии постинсультной депрессии
А.Н.Боголепова

18

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Характеристика неврологических расстройств у пациентов с острым отравлением таллием
Л.Б.Завалий, С.С.Петриков, А.Ю.Симонова, М.М.Почхверия, Ю.Н.Остапенко, М.Г.Гаджиева

24

ОБЗОР

Влияние ингибиторов протонной помпы на когнитивные функции и риск деменции
О.Д.Остроумова, А.П.Переверзев

31

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Поиск диагностических корреляций у лиц женского пола с инфарктом головного мозга
В.И.Вечорко, О.А.Шапсигова, О.В.Аверков, Б.В.Силаев, Е.В.Елисеев, Г.Р.Кучава

37

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Новые возможности оценки эффективности вторичной профилактики ишемического инсульта в терапевтической практике
В.Н.Шишкова

43

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Изучение ассоциаций полиморфных вариантов генов липидного обмена и ангиогенеза с развитием первого ишемического инсульта

В.Н.Шишкова, А.Ю.Ременник, В.В.Валяева, Т.В.Адашева, Л.В.Стаховская, Л.А.Скипетрова, Р.А.Черемин, В.М.Шкловский

48

ОБЗОР

Коморбидный пациент в практике невролога: возможности лечения
А.С.Чуканова, Е.И.Чуканова

53

ОБЗОР

Патофизиологические аспекты резорбции грыж межпозвонкового диска

А.М.Ткачев, А.В.Епифанов, Е.С.Акарачкова, А.В.Смирнова, А.В.Илюшин, Д.С.Арчаков

59

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Периодическая катетеризация мочевого пузыря при цервикальной тетраплегии
Ф.А.Бушков, Р.В.Салюков, Ш.Г.Машанеишвили, Е.В.Романовская

64

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Исследование эффективности воздействия различных лекарственных форм и схем патогенетической терапии на боль в спине и суставах у коморбидных больных остеоартритом
Л.В.Васильева, Е.Ф.Евстратова, А.В.Никитин, Н.С.Бурдина

69

ОБЗОР

Проблемы терапии скелетно-мышечной боли: фокус на нимесулид
Е.Ю.Погожева, В.Н.Амирджанова, А.Е.Каратеев

74

ОБЗОР

Головная боль напряжения. Повторение пройденного
М.В.Наприенко, Е.Г.Филатова, Л.В.Смекалкина, С.А.Макаров

79

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Логопедическая работа при дизартрии у пациента с боковым амиотрофическим склерозом (клинический случай)
Е.Б.Познырева, И.Е.Юсов

86

ОБЗОР

Локальное применение нестероидных противовоспалительных препаратов у пациентов с дорсопатией
П.Р.Камчатнов, А.В.Чугунов, С.Н.Шурыгин

90

ОБЗОР

Современная концепция применения инъекционных вальпроатов при эпилептическом статусе
О.Л.Бадалян, А.А.Савенков

97

ОБЗОР

Хронические цереброваскулярные заболевания: возможности терапии
П.Р.Камчатнов, А.В.Чугунов, З.Х.Осмаева, Д.П.Минаев

102

ОБЗОР

Применение роботизированной механотерапии у пациентов с двигательными нарушениями в позднем восстановительном периоде инсульта
З.М.Мизиева, Е.В.Ширшова, Е.С.Акарачкова

110

Contents

ORIGINAL ARTICLE

Multidisciplinary technology of rehabilitation aims definition in patients with stroke on the basis of International Classification of Functioning, Disability and Health

Aleksei A. Shmonin, Mariia N. Maltseva, Elena V. Melnikova

9

REVIEW

The role of neurotrophic factors in development of post-stroke depression

Anna N. Bogolepova

18

ORIGINAL ARTICLE

Neurological disorders in patients with acute thallium poisoning

Lesya B. Zavaliy, Sergey S. Petrikov, Anastasiya Yu. Simonova, Mihail M. Pockhveriya, Yuriy N. Ostapenko, Marina G. Gadzhieva

24

REVIEW

Influence of proton pump inhibitors on cognitive function and dementia risk

Olga D. Ostroumova, Anton P. Pereverzev

31

ORIGINAL ARTICLE

Searching for diagnostic correlations in female patients after ischemic stroke

Valerii I. Vechorko, Oksana A. Shapsigova, Oleg V. Averkov, Borislav V. Silaev, Evgenii V. Eliseev, Garri R. Kuchava

37

ORIGINAL ARTICLE

New opportunities of evaluation of ischemic stroke secondary prophylaxis effectiveness in therapeutic practice

Veronika N. Shishkova

43

ORIGINAL ARTICLE

Study of associations of polymorphic variants of lipid metabolism genes and angiogenesis with first ischemic stroke

Veronika N. Shishkova, Alla Yu. Remennik, Vera V. Valyaeva, Tatiana V. Adasheva, Ludmila V. Stakhovskaya, Ludmila A. Skipetrova, Roman A. Cheremin, Viktor M. Shklovskii

48

REVIEW

Comorbid patient in neurologist practice: possibilities of treatment

Anna S. Chukanova, Elena I. Chukanova

53

REVIEW

Pathophysiologic aspects of resorption of intervertebral disk hernia

Alexsander M. Tkachev, Anton V. Epifanov, Elena S. Akarachkova, Alina V. Smirnova, Artem V. Iliushin, Daniil S. Archakov

59

ORIGINAL ARTICLE

Intermittent catheterization of the bladder with tetraplegia due to spinal cord injury

Fedor A. Bushkov, Roman V. Salyukov, Shakro G. Mashaneishvili, Elena V. Romanovskaya

64

ORIGINAL ARTICLE

Study of different pharmaceutical forms and pathogenic therapy regimen effectiveness for back and joint pain treatment in comorbid patients with osteoarthritis

Lyudmila V. Vasil'eva, Elizaveta F. Evstratova, Anatolii V. Nikitin, Nadezhda S. Burdina

69

REVIEW

Challenges in musculoskeletal pain treatment: focus on nimesulide

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

74

REVIEW

Tension headache. Let us get a second look

Margarita V. Naprienko, Elena G. Filatova, Larisa V. Smekalkina, Sergei A. Makarov

79

CLINICAL CASE

The speech therapy for dysarthria in patient with amyotrophic lateral sclerosis (clinical case)

Ekaterina B. Poznyreva, Ivan E. Yusov

86

REVIEW

Local use of non-steroid anti-inflammatory drugs in patients with dorsopathy

Pavel R. Kamchatnov, Aleksandr V. Chugunov, Sergei N. Shurygin

90

REVIEW

Modern approach to intravenous valproate use in epileptic status treatment

Oganes L. Badalyan, Aleksei A. Savenkov

97

REVIEW

Chronic cerebrovascular disorders: the possibilities of treatment

Pavel R. Kamchatnov, Aleksandr V. Chugunov, Zareta Kh. Osmayeva, Dmitrii P. Minaev

102

REVIEW

Application of the robotized mechanotherapy for patients with motive violations in the late recovery period

Zakhira M. Mizieva, Elena V. Shirshova, Elena S. Akarachkova

110

Мультидисциплинарная технология поиска цели реабилитации у пациентов с церебральным инсультом на основе Международной классификации функционирования, ограничения жизнедеятельности и здоровья

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

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²АНО «Сообщество поддержки и развития канис-терапии», Санкт-Петербург, Россия

✉ melnikovae2002@mail.ru

Цель. Создать и апробировать алгоритм формулировки реабилитационной цели и задач реабилитации пациента с церебральным инсультом на основе Международной классификации функционирования, ограничения жизнедеятельности и здоровья (МКФ).

Материалы и методы. В исследование были включены 75 пациентов. Реабилитация проводилась на I этапе для больных в острую фазу инсульта с участием мультидисциплинарной бригады (МДБ), в состав которой входили: врач-невролог, врач-реабилитолог, логопед, эрготерапевт, методист по лечебной физкультуре, клинический психолог и медицинская сестра. Для всех пациентов устанавливался реабилитационный диагноз в категориях МКФ.

Результат. Разработан и апробирован алгоритм установки цели реабилитации на основе МКФ и с учетом реабилитационного потенциала пациента.

Выводы. Главным элементом в алгоритме определения цели реабилитации для пациента с церебральным инсультом в остром периоде является выбор одного наиболее сложного вида деятельности, сформулированного реабилитационной МДБ в категориях активности и участия по МКФ и доступного пациенту к концу курса реабилитации. Цель реабилитации устанавливается на основании реабилитационного диагноза по заключению каждого специалиста МДБ о потенциале восстановления пациента, и ее определение является одной из важнейших технологических составляющих реабилитации.

Ключевые слова: инсульт, острое нарушение мозгового кровообращения, цель реабилитации, мультидисциплинарная бригада, SMART.

Для цитирования: Шмонин А.А., Мальцева М.Н., Мельникова Е.В. Мультидисциплинарная технология поиска цели реабилитации на основе Международной классификации функционирования, ограничения жизнедеятельности и здоровья. Consilium Medicum. 2019; 21 (2): 9–17. DOI: 10.26442/20751753.2019.2.190212

Original Article

Multidisciplinary technology of rehabilitation aims definition in patients with stroke on the basis of International Classification of Functioning, Disability and Health

Aleksei A. Shmonin^{1,2}, Mariia N. Maltseva^{1,2}, Elena V. Melnikova^{✉1}

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

²Community of Support and Development of Canis Therapy, Saint Petersburg, Russia

✉ melnikovae2002@mail.ru

Abstract

Aim. To create and test an algorithm for rehabilitation goal setting based on international classification of functioning, disability and health (ICF) for patients with acute cerebral stroke.

Materials and methods. The study included 75 patients. Rehabilitation was carried out at the first stage for patients in the acute phase of a stroke involving a multidisciplinary team, which included: neurologist, PRM, speech therapist, occupational therapist, physical therapist, clinical psychologist and nurse. For all patients, a rehabilitation diagnosis was established in the categories of ICF.

Results. An algorithm of rehabilitation goal setting is based on the ICF and patient's rehabilitation potential.

Conclusions. The main element in the algorithm for determining the rehabilitation goal for a patient with cerebral stroke in the acute period is the selection of one of the most complex activities formulated by the multidisciplinary rehabilitation team in the categories of ICF activity and participation, and available to the patient by the end of the rehabilitation course. The goal of rehabilitation is established on the basis of a rehabilitation diagnosis at the conclusion of each specialist multidisciplinary team of the patient's recovery potential, and its definition is one of the most important technological components of rehabilitation.

Key words: stroke, acute cerebrovascular event, goal of rehabilitation, aim, multidisciplinary team, SMART.

For citation: Shmonin A.A., Maltseva M.N., Melnikova E.V. Multidisciplinary technology of rehabilitation aims definition in patients with stroke on the basis of International Classification of Functioning, Disability and Health. Consilium Medicum. 2019; 21 (2): 9–17. DOI: 10.26442/20751753.2019.2.190212

Введение

Одним из важных элементов реабилитации как технологии помощи пациенту является установка целей реабилитации [1]. Анализ литературы показал, что под целью в реабилитации разные авторы подразумевают разные понятия в зависимости от того, на кого направлено действие и кто его выполняет:

- 1) цель реабилитации пациента в целом;
- 2) цель восстановления отдельной функции или активности пациента, в том числе цель для факторов среды;

- 3) цель работы специалиста с данным пациентом;
- 4) цель технологии реабилитации;
- 5) цель работы клиники или отделения;
- 6) цель ухода (поддержки и помощи);
- 7) цель медицинской помощи (цель лечения).

В данной статье описывается технология поиска реабилитационной цели пациента в целом.

В обзоре и книге R.Siegert и W.Levak, а также в обзоре J.Hurn [1–3] объединены технологии поиска разных видов целей. Главная идея объединения данных технологий в од-

ной публикации – это направленность их на выявление потребностей пациента, планирование, прогнозирование и выявление ключевых проблем. В 2007 г. вышла статья, в которой указывалось, что реабилитационная цель должна быть связана с достижением оптимального уровня функционирования пациента во взаимодействии со средой окружения [4].

В 2016 г. выпущено исследование – Кохрейновский обзор [1], который ответил на вопрос о важности целей реабилитации. Было показано, что установка структурированной цели приводит к определенному положительному эффекту в реабилитации. В исследовании сравнивали между собой группы пациентов, которые получали реабилитацию без формулирования цели, с пациентами, которые получали реабилитацию с формулировкой цели по структурированной методике. Этот эффект связан с увеличением уверенности в себе (n=134), повышением качества жизни и лучшим эмоциональным статусом по оценке пациента (n=446). Несмотря на то, что было проанализировано много статей (39), авторы обзора обращают внимание на маленькую выборку и низкое качество исследований. Также в обзоре отмечено, что для формулировки цели были использованы разные технологии.

Цель исследования – создать и апробировать алгоритм формулировки реабилитационной цели и задач реабилитации пациента с церебральным инсультом на основе Международной классификации функционирования, ограничения жизнедеятельности и здоровья (МКФ).

Материалы и методы

Нами были проведены исследование и апробация технологии установки цели реабилитации у пациентов с инсультом в острейшую фазу на I этапе. Исследование проведено в отделении №3 СПб ГБУЗ «Городская больница №26». Реабилитации подвергались все пациенты, которые имели диагноз остро нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) по типу ишемии или геморрагии в течение первых 5 сут с момента появления симптомов инсульта. Реабилитация начиналась с реанимации.

Критерии включения:

- острый период ОНМК по типу ишемии или геморрагии верифицированный по данным современных методов визуализации (КТ, МРТ);
- оценка при поступлении – 2 балла и более по модифицированной шкале Рэнкина (mRS);
- возраст старше 18 лет.

Критерии невключения:

- планирование хирургического вмешательства;
- транзиторная ишемическая атака;
- изолированное субарахноидальное кровоотечение;
- уровень сознания при поступлении в стационар на уровне комы – 2 и более.

Критерии завершения реабилитации на I этапе:

- Пациент полностью реализовал реабилитационный потенциал (РП).

В исследование были включены 75 пациентов, имеющих критерии включения и не имеющих критериев невключения. Определение РП происходило на заседании мультидисциплинарной бригады (МДБ) на основании заключений специалистов по отдельным направлениям ограничений в состоянии здоровья и в соответствии с компетенциями специалистов реабилитационной МДБ. Результатом данного исследования является описание алгоритма создания цели реабилитации на основе МКФ.

Все пациенты с церебральным инсультом, включенные в исследование, подписали информированное согласие на участие в исследовании, получили помощь в соответствии с приказом Минздрава РФ «Порядок организации медицинской реабилитации и для больных с ОНМК (Приказ Минздрава России от 15.11.2012 №928н)» и приказом Минздрава РФ «Порядок организации медицинской реабилитации

(Приказ Минздрава России от 29 декабря 2012 г. №1705н)», а также клиническими рекомендациями по профилактике и лечению инсульта.

Пациентам проводилась мультидисциплинарная реабилитация с МДБ, в процесс реабилитации вовлекались родственники пациента. В состав МДБ входили:

- врач по профилю (невролог) – один на 15 коек;
- врач-реабилитолог (врач физической и реабилитационной медицины) – один на 30 коек;
- логопед – один на 30 коек;
- клинический психолог – один на 30 коек;
- физический терапевт (методист по лечебной физкультуре, обученный физической терапии) – один на 30 коек;
- эрготерапевт – один на 120 коек.

Лидером МДБ был врач-реабилитолог, лечащим врачом на I этапе был невролог. МДБ собиралась и осматривала пациента при поступлении в больницу. Далее встреча МДБ проводилась один раз в неделю до завершения реабилитации.

Результаты

Реабилитационная цель – это конечный желаемый результат, то, что планируется достичь в жизни пациента и в его функционировании к определенному моменту в будущем. Реабилитационная цель описывает состояние пациента в категориях деятельности (активности и участия по МКФ), актуальной для пациента в его собственной жизни. Цели реабилитации в традиционном мировоззрении неочевидны. Для формулирования такой цели нужны полное понимание желания пациента, его родственников, детальное знание проблем пациента, понимание всех аспектов функционирования пациента – нужно знать, какие имеются нарушения и к каким ограничениям жизнедеятельности они приводят. Реабилитационная цель требует качественной и подробной реабилитационной диагностики. Эффективность реабилитации зависит от желания пациента и специалистов, и без учета стремлений и установок больного трудно корректно сформулировать цель реабилитации. Реабилитационная цель может быть установлена с помощью реабилитационной бригады, в состав которой кроме врача обязательно входят психолог, логопед, эрготерапевт, физический терапевт и медицинская сестра.

Для технологии поиска цели реабилитации нами были сформулированы главные ее характеристики:

- цель должна отражать особенность реабилитационной помощи;
- цель должна быть направлена на восстановление определенного уровня функционирования;
- цель должна соответствовать правилам SMART;
- технология должна быть простой в исполнении;
- цель должна быть понятной для пациента;
- технология должна быть быстрой в исполнении;
- цель должна быть мультидисциплинарной;
- цель должна учитывать все составляющие здоровья;
- цель должна быть пациент-центрирована;
- цель можно использовать для оценки качества реабилитационного процесса.

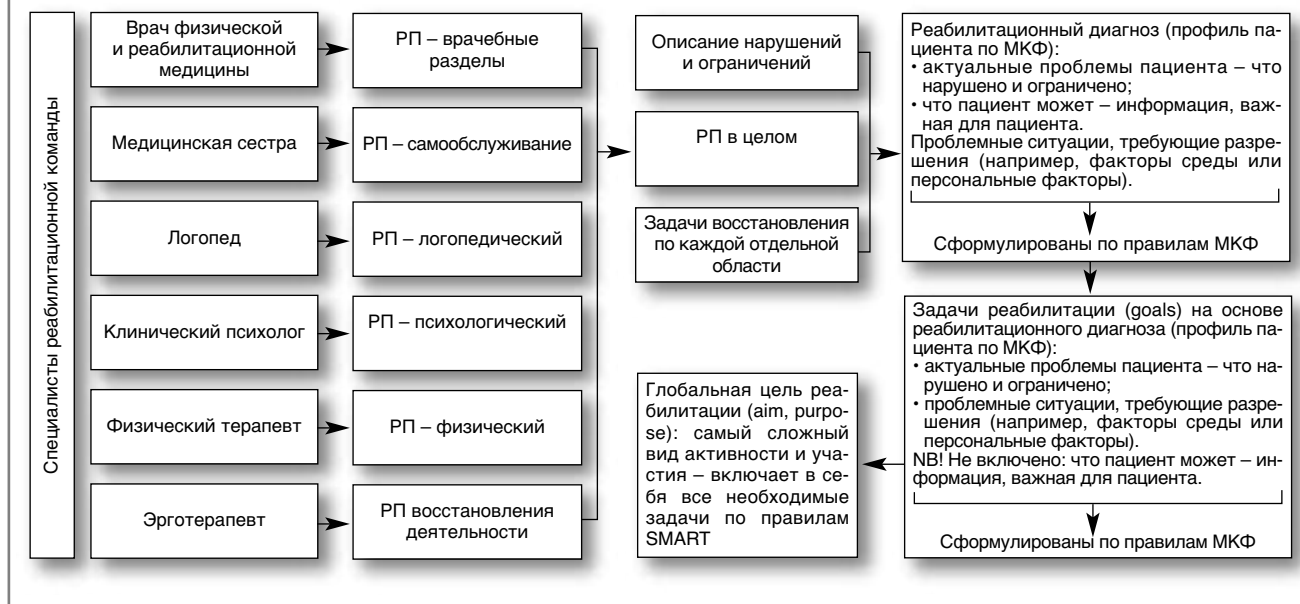
С учетом данных литературы и приведенных обоснований разработана мультидисциплинарная технология поиска цели реабилитации, основанной на МКФ. При создании нашей технологии поиска цели реабилитации мы объединили лучшие предложения из всех имеющихся технологий поиска цели реабилитации и предложили ряд новых принципов: Goal Attainment Scaling [5], поиск цели на основе МКФ [2], технология поиска цели на основе концепции эрготерапии (R.Escorpizo и соавт., 2015, 2016).

Схема установки цели реабилитации приведена на рис. 1.

Для поиска и формулировки цели реабилитации разработан следующий алгоритм:

1. Шаг первый – отделение медицинских и профилактических целей, а также целей поддержки (паллиативных целей). Для

Рис. 1. Схема формулировки мультидисциплинарной реабилитационной цели на основе МКФ.
Fig. 1. The scheme of multidisciplinary rehabilitation aim definition on the basis of ICF.



формулировки целей реабилитации необходимо отделить медицинские (лечебные), профилактические стратегии и стратегии поддержки, и, соответственно, связанные с ними цели, которые в основном не нуждаются в вербализации и специальных технологиях поиска. Однако важно проработать данные стратегии и цели, а также реализовывать их даже при оказании помощи по профилю медицинской реабилитации в учреждениях здравоохранения.

Реабилитационная и медицинская цели находятся в тесной взаимосвязи. Формирование цели реабилитации и проведение эффективной реабилитации возможны при установленном клиническом диагнозе и ясной клинической ситуации. При отсутствии установленного клинического диагноза либо при нестабильном клиническом состоянии у пациента не представляется возможным определить реабилитационную цель. В данной ситуации цель может быть сформулирована как диагностическая.

2. Шаг второй – реабилитационная диагностика, составление реабилитационного диагноза всеми специалистами МДБ: врач-реабилитолог, эрготерапевт, клинический психолог, логопед, медицинская сестра и физический терапевт. Для качественной реабилитационной диагностики необходимо, чтобы каждый специалист был обучен качественно в рамках своих компетенций и хорошо знал нарушения и ограничения, которые он обязан увидеть у пациента. Хорошо понятен диагностический функционал психолога и логопеда. У физического терапевта и эрготерапевта диагностический функционал очень широкий и включает как оценку отдельных разделов функций, так и все разделы активности и участия пациента. С факторами среды работает главным образом эрготерапевт. Диагностический функционал медицинской сестры связан с анализом самообслуживания и частично бытовой жизнью, однако согласно отечественному законодательству медицинская сестра не обладает компетенциями по реабилитационной диагностике, хотя в других странах наличие этих компетенций обязательно. Медсестра в нашей работе на встрече МДБ предоставляла важную информацию о функционировании пациента в рамках своих сестринских диагностических компетенций (по международным стандартам сестринской специальности), а другие специалисты использовали ее для оценки в относящихся к ним разделах здоровья пациента. Для врача-реабилитолога диагностический реабилитационный функционал связан

с обследованием по основным разделам структур и функций, что требует от данного специалиста хороших возможностей в диагностике по всем системам и органам, а также оценкой их влияния этих нарушений на функционирование пациента в целом. В ситуациях сложных случаев нарушений структур и функций привлекались врачи других специальностей (кардиологи, неврологи, функциональные диагносты, травматологи, нейрохирурги и т.д.). Они временно становились участниками МДБ и через врача-реабилитолога вносили данные об отдельных нарушениях функций и структур.

В реабилитационном диагнозе указываются трудности пациентов, относящиеся ко всем категориям МКФ: активность и участие, факторы среды функции, структуры и персональные факторы. Персональные факторы не оцениваются, все остальные домены МКФ оцениваются по общепризнанной балльной оценке, указанной в «красной книге МКФ» [6].

Результатом реабилитационной диагностики является составление реабилитационного диагноза в категориях МКФ (составление «МКФ-профиля»), где каждый домен связывается с ответственным за данный домен специалистом [7]. В реабилитационном диагнозе проводится не только выбор доменов МКФ с кодами, но и оценка каждого домена по 5-балльной шкале, предложенной в «красной книге МКФ» [6]. Причем каждый специалист из МДБ оценивает и отмечает относящиеся к его специальности и компетенциям домены [7]. Реабилитационный диагноз включает в себя домены трех видов:

- 1) то, что нарушено или ограничено (в будущем это задачи реабилитации);
- 2) то, что сохранено и важно для реабилитации;
- 3) то, что оказывает влияние на реабилитационный процесс (в том числе может быть задачей).

В реабилитационном диагнозе могут быть не только проблемы и возможности больного, которые потребуются для организации реабилитационного процесса. Например, в реабилитационном диагнозе пациента с инсультом в тяжелом состоянии будет отмечено не только то, что нарушены ходьба и вставание, но и то, что пациент может самостоятельно повернуться в постели и сесть без помощи, так как это важно понимать для планирования реабилитации.

На встрече МДБ происходит обсуждение проблем пациента, где все участники представляют свое видение паци-

ента для создания общей стратегии реабилитационной помощи.

3. Шаг третий – определение РП и формулировка задач реабилитации. РП – это способность пациента восстановиться до определенного уровня функционирования в определенном временном промежутке с учетом индивидуальных характеристик пациента и влияния среды окружения. РП зависит от установок и убеждений пациента, его информированности и ожиданий, тяжести состояния, характера и степени выраженности нарушений, рода деятельности (профессия, хобби и т.д.), предшествующей инвалидизации, особенностей к коммуникации и обучению, генетических особенностей пациента и т.д. Большое значение в формировании РП имеют факторы среды: наличие родственников пациента, готовность их участвовать в реабилитационном процессе, их убеждений и установок, наличия гиперопеки или безразличия со стороны родственников и ухаживающего персонала, адаптированная среда окружения, наличие и отсутствие лифта в доме проживания пациента и т.д. Также большое значение в определении РП имеет такой фактор среды, как МДБ, ее убеждения и установки, опыт работы, коммуникативные способности, качество образования и квалификация. По мнению автора, на данный момент невозможно создать «формулу» для расчета РП. РП определяется на основании обсуждения пациента с учетом совокупности упомянутых выше характеристик пациента и контекстуальных факторов.

Каждый специалист давал заключение о потенциале восстановления пациента в диагностированных им разделах здоровья. Логопед определял РП восстановления речи и глотания, физический терапевт определял РП восстановления физических способностей к мобильности и передвижению, а также способность к восстановлению толерантности к нагрузке, силы и тонуса, а также иных компонентов здоровья, входящих в его компетенции. Врач дает заключение по РП восстановления функций и структур, важных для реализации активности и участия пациента. Клинический психолог дает информацию о РП восстановления психологических функций и деятельности. Эрготерапевт предоставляет информацию о РП восстановления деятельности.

Важно отметить, что каждый специалист в МДБ имеет свой инструмент для диагностики нарушений и ограничений, так же, как и подходе в коммуникации и философии взаимодействия с пациентом. Психолог, физический терапевт, медицинская сестра и эрготерапевт реализуют пациент-центрированный подход, в том числе с использованием известных технологий планирования и формулировки целей и задач – например, на основе Канадской оценки выполнения деятельности или на основе эрготерапевтических концепций. За счет этого реализуются большая осмысленность и участие пациента в реабилитационном процессе, что важно для пациентов, способных к коммуникации и активному включению в процесс реабилитации. Врач-реабилитолог реализует патерналистский подход, связанный с определением задач реабилитации, что будет важно для пациентов с нарушенным сознанием, трудностями в продуктивной коммуникации, сниженной мотивацией, когнитивными проблемами и иными трудностями реализации пациент-центрированного подхода. То есть в нашей технологии поиска целей и задач заложены приемы, используемые в разных технологиях, которые упоминались в обзоре литературы.

Для каждого домена МКФ, который является проблемным, т.е. требует трансформации его в задачу реабилитации, – определяется значение цели. В реабилитационном диагнозе указывается значение цели в баллах по МКФ, которой следует достичь к концу курса реабилитации.

По результатам обсуждения случая пациента участниками МДБ дается заключение о его принадлежности к кате-

гориям РП пациента в целом. На основании способности пациента к восстановлению до определенного уровня функционирования можно сформулировать следующие категории:

- РП полного восстановления функционирования (mRS 0–1 балл – к концу курса реабилитации пациент не испытывает никаких ограничений жизнедеятельности);
- РП частичного восстановления функционирования (mRS 2 балла – к концу курса реабилитации пациент независим в повседневной жизни, однако имеет ограничения в жизнедеятельности, с которыми сам справляется, а значит, не нуждается в помощи других людей или приспособлений);
- РП адаптации и компенсации функционирования пациента (mRS 3–4 балла – к концу курса реабилитации пациент не может справиться с деятельностью самостоятельно – нуждается в помощи других людей хотя бы один раз в неделю или чаще);
- потенциал поддержки (mRS 5 баллов – к концу курса реабилитации пациент не способен существовать самостоятельно, нуждается в ухаживающем лице постоянно).

В первых трех категориях РП может быть успешно реализована стратегия реабилитации, а при четвертом потенциале помощи – пациент не нуждается в реабилитации и ему необходима паллиативная помощь или сестринский уход. Также в данном случае может быть реализована стратегия социальной реабилитации.

4. Шаг четвертый – определение главной цели реабилитации.

Главных целей реабилитации может быть три, в зависимости от сроков реализации: краткосрочная цель реабилитации (например, на 7 дней – цикловая цель), цель реабилитации на данном этапе реабилитации (обычно данная цель должна быть реализована в рамках сроков госпитализации) и долгосрочная цель реабилитации (при реализации РП на большом промежутке времени). Опыт показал, что долгосрочная цель реабилитации не может быть определена на срок более 3 лет, так как на пациента после 3 лет начинают действовать такие факторы среды, которые невозможно спрогнозировать. В основном глобальная цель реабилитации может быть определена на срок до 1 года.

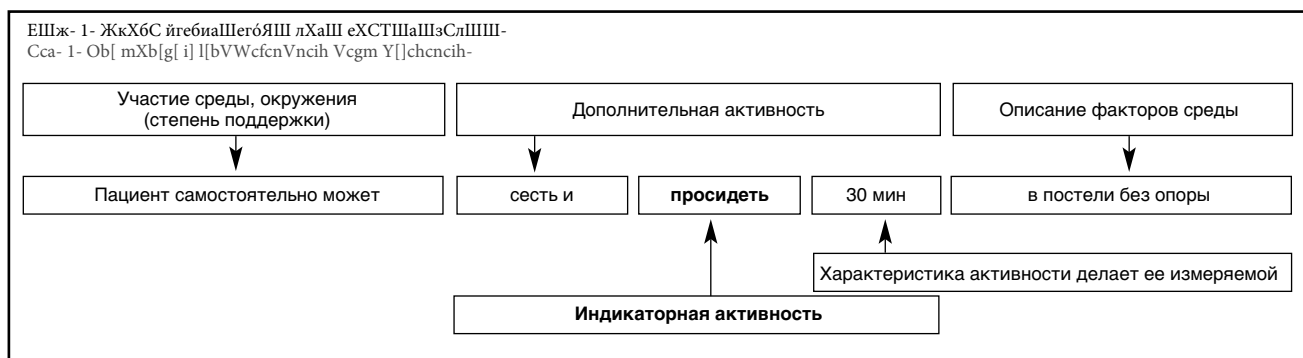
Большое значение в формулировке реабилитационной мультидисциплинарной цели имеет эрготерапевт. Учитывая, что именно он является основным специалистом по оценке деятельности и может реализовать пациент-центрированный принцип в реабилитации, – эрготерапевт предлагает «индикаторную» реабилитационную деятельность (активность и участие) и помогает охарактеризовать ее с учетом контекстуальных факторов.

Реабилитационная цель устанавливается с использованием правила SMART («умная цель»). Аббревиатура расшифровывается следующим образом [8]: S – Specific (Специфичная), M – Measurable (Измеримая), A – Attainable, Achievable (Достижимая), R – Relevant (Реалистичная) и T – Time-bound (Определенная Во времени). В России введена аббревиатура по распространенной в нашей стране фамилии «СИДоРОВО» [6, 7].

Если задачи реабилитации могут быть связаны с любой категорией МКФ, то цель реабилитации может быть сформулирована только в категориях активности и участия пациента по МКФ, так как именно активность и участие отражают то, как пациент реализует себя в реальной жизни, решая те задачи, которые возникают при взаимодействии с окружающей средой. У пациента могут быть нарушены структура и функция, но если он может самостоятельно решать жизненные задачи и не будет ограничен в функционировании, то пациент не считается инвалидом и такую реабилитацию следует рассматривать как качественную.

Правила установки цели реабилитации:

- 1) цель всегда одна;
- 2) цель устанавливается на определенный промежуток времени (см. виды целей);



- 3) цель устанавливается по правилам SMART;
- 4) цель формулируется реабилитационной бригадой в произвольной форме, но согласно приведенному ниже алгоритму – это значит, что невозможно создать автоматизированный вариант формулировки цели реабилитации;
- 5) цель обсуждается с пациентом и должна быть актуальной для него.

Мы выделили следующие варианты формулировки целей реабилитации для пациентов, имеющих первые три категории РП (полного, частичного восстановления функционирования, адаптации и компенсации функционирования):

1. Цель с достижением определенного полного уровня функционирования – реабилитационная цель, в которой указывается достижение какого-либо уровня полноценного функционирования. Например: пациент возвращается на прежнюю работу, пациент полностью не ограничен в мобильности и передвижении, пациент полностью независим в повседневной жизни и т.д. В некоторых случаях, когда функционирование не может быть полностью восстановлено, может быть указана цель с указанием ограничивающих условий среды. Например, пациент полностью реализует самообслуживание в условиях палаты, пациент передвигается без ограничений в пределах квартиры/палаты, пациент независим в быту в пределах квартиры и др. Данный вид цели является измеримым, поскольку в случае невыполнения хотя бы одной позиции из выбранного уровня – цель считается недостигнутой. Измеряемость определяется полнотой и тщательностью выполнения цели.

2. Сложная цель с одной главной «индикаторной» активностью (рис. 2). Такая цель – это наиболее сложная выбранная деятельность (активность или участие), которая объединяет в себе другие виды деятельности (активности и участие), которые необходимы для ее реализации. Например, поход пациента в туалет в палате требует реализации таких активностей, как вставание, одевание, ходьба, открывание двери, раздевание и уход за собой. При этом будут задействованы различные функции и структуры: сила туловища, ног и рук, опорная функция ноги, физическая толерантность, координация движений, ориентация в пространстве, контроль мочеиспускания и дефекации, чувствительность, концентрация внимания, память и т.д. Также весьма важным будет роль среды: отсутствие гиперопеки, необходимая помощь персонала или родственников, дверная ручка необходимой формы, помещение туалета находится в палате, имеется защелка для закрытия изнутри и т.д. Учитываются персональные факторы: мотивация пациента – не хочет испражняться в подгузник, привычки пациента – стесняется использовать туалет в присутствии соседей по палате, желание пациента самостоятельно контролировать посещение туалета как важную жизненную активность. При необходимости может быть конкретизирована «индикаторная» деятельность (активность и участие). Например, пройдет 10 м за 1 мин или просидит в постели 2 ч, будет использовать речь для выражения основных жизненных потребностей (хочу есть, хочу пить и т.д.). Это

необходимо, чтобы цель была измеряемой. При формулировке цели необходимо указать информацию о факторах среды, которые будут важны для реализации, выбранной «индикаторной» активности или участия. Например, при выборе ходьбы в качестве краткосрочной цели следует указать, на какое расстояние пройдет пациент, какова будет поддержка персонала, вовлеченного в уход, что наденет пациент и какую обувь будет использовать, потребуются ли трость или иные технические средства реабилитации.

3. Диагностическая реабилитационная цель. Для формулировки цели и прогнозирования реабилитационного процесса необходимо провести всестороннюю диагностику состояния здоровья. Если информация неполная, то формулировка цели может быть затруднительна и в таком случае используется «диагностическая» цель. Ее можно сформулировать следующим образом: «Через 7 дней будут определены РП и цель реабилитации». В некоторых случаях для оценки РП необходимо начать проводить реабилитацию, чтобы корректно оценить РП. Например, непонятно, как пациент будет готов включиться в реабилитационный процесс и как ответит на проводимую реабилитацию. В таких случаях либо ставится краткосрочная реабилитационная цель, либо «диагностическая» цель. В ряде случаев бывали трудности в определении долгосрочной цели реабилитации либо цели реабилитации на этап. Тогда также устанавливалась реабилитационная диагностическая цель. Установка диагностической цели не значит, что пациенту не проводится реабилитация, в таком случае пациент активно обследуется на предмет факторов и характеристик, влияющих на функционирование.

Приведем несколько примеров корректно сформулированной долгосрочной цели реабилитации пациента в целом (табл. 1):

- Пациент работает и справляется с нагрузкой на новой работе через 5 мес.
- Пациент ходит с супругой на танцы и с удовольствием занимается танцами через 2 мес.
- Пациент может самостоятельно надеть брюки и ботинки и завязать шнурки через 3 нед.

Краткосрочная цель может выглядеть следующим образом:

- Пациент через 7 дней может пройти до окна с использованием ходунков, чтобы пообщаться с внучкой.
- Пациент через 7 дней может самостоятельно посещать туалет в палате.
- Через 7 дней пациент может надеть рубашку и застегнуть пуговицы.
- Через 7 дней пациент может попросить то, что ему нужно, используя речь (хочу пить, хочу есть, хочу в туалет и т.д.).

Главное отличие целей реабилитации (долгосрочной, краткосрочной и цели на этапе) заключается во времени достижения этих целей. При этом технология установки цели не изменяется.

При наличии у пациента «потенциала поддержки» формулировка паллиативной цели происходит по другим правилам, но также с использованием МКФ. Хотя она будет иметь общие черты с технологией формулировки цели у

Таблица 1. Примеры реабилитационных целей пациента с ОНМК в остром периоде при поступлении на I этап реабилитации Table 1. Examples of rehabilitation aims for the first stage of rehabilitation in a patient with acute cerebrovascular event at admission				
Пациент	Клинический диагноз	Краткосрочная цель (на 7 дней)	Цель реабилитации на I этапе	Долгосрочная цель реабилитации
Е.В., 60 лет	ОНМК по типу ишемии в ЛСМА (кардиоэмболический инсульт)	Пациент посещает туалет в палате самостоятельно без помощи	Пациент через 3 нед самостоятельно одевается и доходит до кафе в больнице (300 м), где делает самостоятельно заказ и обедает с другом	Диагностическая – к моменту завершения реабилитации определена долгосрочная цель
В., 54 года	ОНМК по типу ишемии в ЛСМА (атеротромботический инсульт)	Полное самообслуживание в палате	Пациент возвращается на прежнюю работу через 3 нед	Пациент возвращается на прежнюю работу после завершения этапа реабилитации
А.А., 36 лет	ОНМК в вертебробазиллярном бассейне (неуточненный патогенетический вариант)	Пациентка может использовать речь, чтобы выразить основные простые бытовые просьбы, и полностью понимает обращенную речь	Пациентка может поддерживать разговор на бытовые темы, используя простую речь, через 2 нед	Пациентка работает с необходимым достатком по новой профессии через 6 мес
А.И., 86 лет	ОНМК по типу ишемии в бассейне ЛСМА (лакунарный патогенетический вариант), болезнь Паркинсона – III стадия по Хену и Яру	Пациент может пройти по палате безопасно с поддержкой	Пациент безопасно проходит по отделению без поддержки 100 м	Пациент возвращается на прежнюю работу через 1 мес после завершения реабилитации, однако сиделка помогает пациенту дома с домашними делами и приготовлением пищи

Примечание. ЛСМА – левая средняя мозговая артерия.

пациентов с другими видами РП, представленными выше. Особенность РП и процесса помощи пациенту в данном случае характеризуется отсутствием значимой динамики в самостоятельной деятельности (активности и участия) пациента и улучшении функционирования даже при квалифицированных действиях специалистов. То есть при этом пациент не способен продемонстрировать улучшение в функционировании. Можно сформулировать следующие виды целей:

1. Поддержание существующей деятельности (активности и участия) на постоянном прежнем уровне. Например: пациентка самостоятельно надевает платье без помощи ассистента; пациент самостоятельно принимает пищу, сидя за столом, на завтрак обед и ужин без помощи ассистента и за время не более 30 мин; пациентка самостоятельно работает по своей профессии (удаленно) из дома с помощью мужа; пациент посещает на коляске спектакль в театре каждую пятницу с помощью супруги. Во всех приведенных примерах подразумевается, что это пациент умеет сейчас и может продемонстрировать в настоящий момент. Но в дальнейшем – через месяц или год – пациент по-прежнему будет уметь выполнять это действие, несмотря на прогрессирование заболевания или отсутствие динамики к улучшению. Если при определении РП и формулировке цели очевидно, что, несмотря на тяжелое состояние, пациент способен восстановить какую-либо деятельность, то такая цель должна рассматриваться как реабилитационная и к ней применимы принципы технологий поиска реабилитационной цели, описанные выше. В практике паллиативной помощи и ухода сложно разделить, в какой момент заканчивается реабилитация и начинается поддержка. Эта граница условна. Поэтому реабилитологи в отделениях I этапа реабилитации и специалисты отделений ухода и паллиативной помощи должны владеть как технологиями реабилитации, так и технологиями поддержки и ухода.

2. Цель, направленная на замещение деятельности при реализации стратегии поддержки. Во многих тяжелых случаях (тяжелый инсульт, деменция, боковой амиотрофический склероз, обширное повреждение мозга с формированием малого сознания и т.д.) пациент не способен самостоятельно поддерживать активное функционирование. Люди, вовлеченные в уход за ним, и родственники замещают основные жизненные активности. Тогда цель стратегии помощи и поддержки может быть сформулирована следующим образом: «Пациент и родственники не испыты-

вают стресса, эмоционального и физического дискомфорта». Программа помощи пациентам с РП поддержки решает задачи, направленные на работу со средой и организацией замещающих активностей пациента (уход за телом, кормление, позиционирование, профилактика сенсорной и коммуникативной депривации, контроль физиологических функций – мочеиспускание и дефекация и т.д.). Результатом является комфортное состояние пациента и тех людей, которые ухаживают за пациентом либо связаны с пациентом. Для реализации данной цели требуются соблюдение следующих позиций:

- пациент не испытывает стресса, физического и эмоционального дискомфорта;
- родственники, близкие люди и люди, вовлеченные в уход за пациентом, не испытывают стресса, физического и эмоционального дискомфорта;
- люди, вовлеченные в уход, обладают навыками ухода за пациентом;
- состояние пациента не ухудшается либо прогрессирующее инвалидизации происходит по причине заболевания, предотвратить или замедлить которое невозможно, но не по причине некачественного ухода (пролежни, стресс, боли, потеря массы тела, контрактуры мышц и суставов и т.д.).

Для реализации данных позиций и цели проводится объективная или субъективная оценка эмоциональной сферы и характеристик физического самочувствия и, при возможности, качества жизни. После оказания помощи в рамках запланированного времени проводится повторная оценка выбранных показателей, которые демонстрируют выполнение условий и, соответственно, цели.

Важно, чтобы цель была значима для пациента и его функционирования. В практике наблюдается тенденция использовать «заниженные» цели. При этом они могут соответствовать правилам SMART. Для того чтобы избежать таких проблем с целями, следует для реабилитационной цели использовать «амбициозные» цели, т.е. выбирать значимые для пациента разделы активности и участия из МКФ. Выполнение определенной активности в рамках достижения цели, которая неактуальна для пациента и не меняет его функционирования, несмотря на соответствие критериям SMART, будет некорректной. Так, правила SMART могут быть использованы для оценки процесса поиска цели, но не содержат информации о ее значимости.

Медицинская организация, получившая пациента для проведения мероприятий по медицинской реабилитации

Таблица 2. Сравнение целей в остром периоде инсульта по типам в начале курса реабилитации (%)
 Table 2. Comparison of rehabilitation aims at the beginning of rehabilitation course in acute stroke according to its type (%)

Типы целей	Краткосрочная цель (на 7 дней)	Цель реабилитации на I этапе	Долгосрочная цель реабилитации
Диагностическая реабилитационная цель	30	25	43
Цель с достижением определенного полного уровня функционирования	5	19	43
Сложная цель с одной главной «индикаторной» активностью	58	49	5
Паллиативная цель	2	2	4

Таблица 3. Результаты перевода индикаторной деятельности в домен МКФ в цели реабилитации на 7 дней
 Table 3. Results of indicative activity conversion to ICF domain in rehabilitation aims for 7 days

1-й уровень детализации	«Индикаторная деятельность (активность и участие)», трансформированная в домен МКФ	абс.	%
–	Всего диагностических целей среди краткосрочных	22	29
d4. Раздел 4 «Мобильность»	d4500. Ходьба на короткие расстояния	17	23
d5. Раздел 5 «Самообслуживание»	d530. Физиологические отправления	11	15
d4. Раздел 4 «Мобильность»	d4153. Нахождение в положении сидя	11	15
d5.0. Раздел 5 «Самообслуживание»	d5.0. Раздел 5 «Самообслуживание»	4	5
d3. Раздел 3 «Общение»	d330. Речь	3	4
d4. Раздел 4 «Мобильность»	d445. Использование кисти и руки	2	3
d5. Раздел 5 «Самообслуживание»	d540. Одевание	2	3
d5. Раздел 5 «Самообслуживание»	d510. Мытье	1	1
d5. Раздел 5 «Самообслуживание»	d550. Прием пищи	1	1
d2. Раздел 2 «Общие задачи и требования»	d240. Преодоление стресса и других психологических нагрузок	1	1
Всего		75	100

на II и III этапах, должна достичь цели реабилитации, установленной на заседании реабилитационной МДБ при поступлении на этап реабилитации, а не только продемонстрировать улучшение функционирования пациента. Этот показатель может быть использован как один из критериев оценки качества реабилитационной помощи [7].

В табл. 2 получено распределение видов по срокам достижения целей. Как видно из приведенной таблицы, диагностическая цель при поступлении встречается с частотой около 1/3 случаев, что естественно, так как в данный период пациенту проводят обследования и не всегда понятно физическое состояние (наличие пневмонии, мочевой инфекции, стабильность гемодинамических факторов и т.д.). Установка данной цели не является ошибкой или дефектом реабилитации. Это важный этап работы реабилитационной команды. К тому же ряд показателей, особенно касающийся работы клинического психолога, требует наблюдения в динамике и сбора более расширенного анамнеза, в том числе с участием родственников. Долгосрочную цель при поступлении поставить тоже трудно, и этим объясняется высокая частота диагностических целей. Цель с достижением определенного уровня функционирования встречается более часто по мере отдаления планируемой цели от реабилитируемого события. А сложная цель с индикаторной активностью встречается чаще в группе краткосрочных и этапных целей реабилитации.

В любой цели, кроме паллиативной и диагностической, выделяли «индикаторную» деятельность, после чего определяли, к какому разделу активности и участия первого уровня детализации относилась приведенная деятельность. Данные по этому анализу приведены в табл. 3–5.

Результат анализа целей реабилитации на 7 дней (краткосрочная или цикловая) представлен в табл. 3. В 29% случаев определить цель реабилитации в 1-ю неделю не удавалось, так как требовались дополнительные обследования. В основном «индикаторная деятельность (активности и участие)» в цели реабилитации была связана с восстанов-

лением ходьбы (23%), реализацией ухода, связанного с посещением туалета (15%), и тренировкой поддержания положения сидя (15%). Остальные цели были связаны с восстановлением самообслуживания, речи, использования кисти и руки, мытья и приема пищи [9]. Паллиативные цели были установлены у 2%. Анализ краткосрочных целей на 2 и 3-й неделях госпитализации показал, что диагностическая цель устанавливалась на 2-й неделе не чаще 10%, а на 3-й неделе (если она была) цель реабилитации устанавливалась всегда, диагностическая цель – 0%. То есть цель на этапе реабилитации в острую фазу инсульта всегда устанавливалась на 1 или 2-й встрече МДБ. Больных, которые не имели целей реабилитации, к концу 2-й недели госпитализации не было. Однако среди пациентов, которые не попали в исследование, были пациенты с транзиторными ишемическими атаками, малыми или тяжелыми инсультами, которым не была показана реабилитация либо по причине отсутствия ограничений функционирования (mRS 0–1 балл), либо в связи с РП модификации среды окружения. Последним устанавливались паллиативные цели. Статистику по типам паллиативной цели мы приводить не будем, так как это не входило в цели нашей работы.

Результат анализа целей реабилитации на этап реабилитации представлен в табл. 4. В 39% случаев определить цель реабилитации в 1-ю неделю не удавалось, так как требовались дополнительные обследования. Была установлена диагностическая цель. Из продуктивных реабилитационных целей «индикаторная деятельность (активности и участие)» была связана с восстановлением ходьбы (17%), самообслуживания (15% – во всех случаях – полное восстановление самообслуживания) и ухода, связанного с посещением туалета (11%). Остальные цели были связаны с возвращением на работу, восстановлением мытья, одевания и приема пищи, приобретением товаров и услуг, восприятием сообщений, восстановлением способности сидеть и говорить. Паллиативные цели были установлены также у 2%.

Таблица 4. Результаты перевода «индикаторной деятельности» в домен МКФ в цели реабилитации на этапе
Table 4. Results of indicative activity conversion to ICF domain in rehabilitation aims at the stage

1-й уровень детализации	Индикаторная деятельность (активность и участие), трансформированная в домен МКФ	абс.	%
Всего диагностических целей среди целей на этапе	–	29	39
d4. Раздел 4 «Мобильность»	d4500. Ходьба на короткие расстояния	13	17
d5. Раздел 5 «Самообслуживание»	d5.0. Раздел 5 «Самообслуживание»	11	15
d5. Раздел 5 «Самообслуживание»	d530. Физиологические отправления	8	11
b8. Раздел 8 «Главные сферы жизни»	d850. Оплачиваемая работа	2	3
d4. Раздел 4 «Мобильность»	d4200. Перемещение тела в положении сидя	2	3
d5. Раздел 5 «Самообслуживание»	d510. Мытье	2	3
d5. Раздел 5 «Самообслуживание»	d540. Одевание	2	3
d5. Раздел 5 «Самообслуживание»	d550. Прием пищи	2	3
d6. Раздел 6 «Бытовая жизнь»	d620. Приобретение товаров и услуг	1	1
d3. Раздел 3 «Общение»	d310. Восприятие устных сообщений при общении	1	1
d4. Раздел 4 «Мобильность»	d4153. Нахождение в положении сидя	1	1
d3. Раздел 3 «Общение»	d330. Речь	1	1
Всего		75	100

Таблица 5. Результаты перевода индикаторной деятельности в домен МКФ в долгосрочной цели
Table 5. Results of indicative activity conversion to ICF domain in long term aims

1-й уровень детализации	Индикаторная деятельность (активность и участие), трансформированная в домен МКФ	абс.	%
Диагностическая цель	–	33	44
d5.0. Раздел 5 «Самообслуживание»	d5.0. Раздел 5 «Самообслуживание»	25	33
b8. Раздел 8 «Главные сферы жизни»	d850. Оплачиваемая работа	14	19
b8. Раздел 8 «Главные сферы жизни»	d845. Получение работы, выполнение и прекращение трудовых отношений	2	3
b8. Раздел 8 «Главные сферы жизни»	d855. Неоплачиваемая работа	1	1
Всего		75	100

Результат анализа долгосрочных целей реабилитации представлен в табл. 5. В 44% случаев определить цель реабилитации в 1-ю неделю не удалось, так как требовались дополнительные обследования. Была установлена диагностическая цель. Из продуктивных реабилитационных целей «индикаторная деятельность (активности и участие)» была связана с восстановлением самообслуживания (33% – во всех случаях – полное восстановление самообслуживания), возвращением на прежнюю работу (19%), поиском и трудоустройством на новую работу (3%) и поиском и организацией неоплачиваемой работы (1%). Паллиативные цели были установлены также у 4%.

В статье приведены данные по созданию и апробации реабилитационной мультидисциплинарной цели, основанной на МКФ.

Отличие предлагаемой технологии поиска цели:

- в формулировке цели принимает участие МДБ;
- предложено для основы формулировки цели реабилитации использовать только раздел активности и участия;
- цель строится на результатах реабилитационной диагностики в категориях МКФ;
- цель учитывает РП пациента;
- сформулированы четкие правила составления одной цели реабилитации пациента в целом;
- для придания значимости цели предлагается использовать восстановление одного или нескольких доменов МКФ.

Таким образом, использование упомянутых принципов формулировки цели реабилитации приведет к повышению эффективности реабилитации, уменьшению затрат и усилий специалистов, вовлеченных в реабилита-

цию; публичное озвучивание цели для пациента и родственников повысит ответственность за ее выполнение, а также использование цели структурирует работу, требует оценки и прогнозирования от специалиста, что приведет к его профессиональному росту.

Заключение

Главным элементом в алгоритме определения цели реабилитации для пациента с церебральным инсультом в остром периоде является выбор одного наиболее сложного вида деятельности, сформулированного реабилитационной МДБ в категориях активности и участия по МКФ и доступного пациенту к концу курса реабилитации. Цель реабилитации устанавливается на основании реабилитационного диагноза по заключению каждого специалиста МДБ о потенциале восстановления пациента, и ее определение является одной из важнейших технологических составляющих реабилитации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Levack WM, Weatherall M, Hay-Smith JC et al. Goal setting and strategies to enhance goal pursuit in adult rehabilitation: summary of a Cochrane systematic review and meta-analysis. Eur J Phys Rehabil Med 2016; 52 (3): 400–16.
2. Hurn J, Kneebone I, Cropley M. Goal setting as an outcome measure: A systematic review. Clin Rehabil 2006; 20 (9): 756–72.
3. Siegert RJ, Taylor WJ. Theoretical aspects of goal-setting and motivation in rehabilitation. Disabil Rehabil 2004; 26 (1): 1–8.

4. Stucki G, Cieza A, Melvin J. The International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF): a unifying model for the conceptual description of the rehabilitation strategy. *J Rehabil Med* 2007; 39 (4): 279–85.
5. Kiresuk TJ, Sherman RE. Goal attainment scaling: A general method for evaluating comprehensive community mental health programs. *Community Mental Health J* 1968; 4 (6): 443–53.
6. Шостка Г.Д., Коробов М.В., Шабро А.В. Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (краткая версия). СПб.: СПбИУВЭК, 2003. [Shostka G.D., Korobov M.V., Shabro A.V. *Mezhdunarodnaia klassifikatsiia funktsionirovaniia, ogranichenii zhiznedeiateľnosti i zdorov'ia (kratkaia versia)*. Saint Petersburg: SPbIUVÉK, 2003 (in Russian).]
7. Мельникова Е.В., Буйлова Т.В., Бодрова Р.А. и др. Использование международной классификации функционирования (МКФ) в амбулаторной и стационарной медицинской реабилитации: инструкция для специалистов. *Вестн. восстановительной медицины*. 2017; 6 (82): 7–20. [Mel'nikova E.V., Builova T.V., Bodrova R.A. i dr. *Ispol'zovanie mezhdunarodnoi klassifikatsii funktsionirovaniia (MKF) v ambulatormoi i stacionarnoi meditsinskoi reabilitatsii: instruktssiia dlia spetsialistov*. *Vestn. vosstanovitel'noi meditsiny*. 2017; 6 (82): 7–20 (in Russian).]
8. Doran GT. There's a S.M.A.R.T. Way to Write Management's Goals and Objectives. *Management Rev* 1981; 70: 35–6.
9. Наконечный Д.Г., Родоманова Л.А., Шмонин А.А., Мельникова Е.В. О возможной роли ортопеда в современной системе реабилитации пациентов с последствиями спастических параличей верхних конечностей. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (2.1): 31–43. [Nakonechnyj D.G., Rodomanova L.A., Shmonin A.A., Melnikova E.V. The potential role of the orthopedic surgeon in current rehabilitation of patients with upper-limb spasticity. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (2.1): 31–43 (in Russian).]
10. Шмонин А.А., Мальцева М.Н., Мельникова Е.В., Иванова Г.Е. Базовые принципы медицинской реабилитации, реабилитационный диагноз в категориях МКФ и реабилитационный план. *Вестн. восстановительной медицины*. 2017; 2 (78): 16–22. [Shmonin A.A., Maltseva M.N., Mel'nikova E.V., Ivanova G.E. *Bazovye printsipy meditsinskoi reabilitatsii, reabilitatsionnyi diagnoz v kategoriakh MKF i reabilitatsionnyi plan*. *Vestn. vosstanovitel'noi meditsiny*. 2017; 2 (78): 16–22 (in Russian).]
11. Bovend'Eerd TJ, Botell RE, Wade DT. Writing SMART rehabilitation goals and achieving goal attainment scaling: A practical guide. *Clin Rehabil* 2009; 23 (4): 352–61.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Шмонин Алексей Андреевич – канд. мед. наук, врач-невролог, реабилитолог, доц. каф. физических методов лечения и спортивной медицины ФПО ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова», ревизор Санкт-Петербургского отделения Союза реабилитологов России. E-mail: langendorff@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2232-4332>

Мальцева Мария Николаевна – д-р вет. наук, канд. техн. наук, доц. каф. психологии и педагогики ФПО ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова», дир. АНО «Сообщество поддержки и развития канис-терапии». E-mail: mmn.ktherapy@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1698-4038>

Мельникова Елена Валентиновна – д-р мед. наук, проф. каф. физических методов лечения и спортивной медицины ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова». E-mail: melnikovae2002@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2076-4062>

Aleksei A. Shmonin – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., neurologist, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: langendorff@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2232-4332>

Mariia N. Maltseva – D. Sci. (Vet.), Cand. Sci. (Techn.), Assoc. Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Community of Support and Development of Canis Therapy. E-mail: mmn.ktherapy@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1698-4038>

Elena V. Melnikova – D. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: melnikovae2002@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2076-4062>

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.02.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.04.2019

Роль нейротрофических факторов в развитии постинсультной депрессии

А.Н.Боголепова[✉]

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
[✉]annabogolepova@yandex.ru

Аннотация

Цереброваскулярная патология является одной из важнейших причин инвалидизации. Депрессия, как сообщается, является наиболее распространенным психическим расстройством среди осложнений инсульта. Постинсультная депрессия отмечается примерно у 1/3 выживших пациентов с совокупной заболеваемостью 55%. Депрессия, возникшая после перенесенного инсульта, оказывает крайне негативное влияние на течение основного заболевания, ухудшая функциональное восстановление и качество жизни, увеличивая уровень смертности. Наличие у больного депрессивных расстройств является фактором риска развития дополнительных когнитивных нарушений, вплоть до деменции. В последние годы получено множество доказательств вовлечения нейротрофических факторов в патогенезе развития аффективных нарушений. У больных с депрессивным расстройством отмечено снижение уровня мозгового нейротрофического фактора (BDNF). Более того нейротрофические факторы могут рассматриваться как возможные биомаркеры не только самого постинсультного депрессивного расстройства, но и ответа на терапию антидепрессантами. Накопленные данные свидетельствуют о том, что BDNF играет ключевую роль в патофизиологии постинсультной депрессии. Очень важным аспектом лечения постинсультной депрессии является применения, средств нейротрофического действия, одним из которых является церебролизин. Доклинические работы наглядно демонстрируют, что Церебролизин способен модулировать уровни нейротрофических факторов, демонстрируя функциональную эквивалентность нейропептидов Церебролизина и естественных нейротрофических факторов. Клинические исследования продемонстрировали эффективность Церебролизина в отношении постинсультной депрессии. Получены положительные данные о комбинированном применении Церебролизина и антидепрессантов.

Ключевые слова: цереброваскулярная патология, ишемический инсульт, постинсультная депрессия, нейротрофические факторы, BDNF, нейропластичность, церебролизин.

Для цитирования: Боголепова А.Н. Роль нейротрофических факторов в развитии постинсультной депрессии. Consilium Medicum. 2019; 21 (2): 18–23. DOI: 10.26442/20751753.2019.2.190304

Review

The role of neurotrophic factors in development of post-stroke depression

Anna N. Bogolepova[✉]

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
[✉]annabogolepova@yandex.ru

Abstract

Cerebrovascular disease is one of the most important causes of disability. Depression is reported to be the most widespread psychological disorder among stroke complications. Post-stroke depression is observed in about 1/3 of stroke survivors, the overall incidence rate is 55%. Depression that develops after stroke has a strong negative influence on the primary disease course, deteriorates functional improvement and quality of life and increases mortality rate. Depressive disorder in patients is a risk factor of additional cognitive disorders development, as much as to dementia. In recent years a lot of evidence on nerve growth factors involvement in pathogenesis of affective disorders development has been acquired. A decrease in brain-derived nerve factor (BDNF) levels was observed in patients with depressive disorders. Moreover, neurotrophic factors can be regarded as possible biomarkers not only of post-stroke depressive disorder itself but also of response to treatment with antidepressants. Acquired data show that BDNF has a key role in post-stroke depression pathophysiology. Use of medications with neurotrophic action such as cerebrolysin is an important aspect of post-stroke depression treatment. Preclinical studies showed that cerebrolysin influences levels of neurotrophic factor and demonstrated functional equivalence of cerebrolysin neuropeptides and neurotrophic factors. In clinical studies cerebrolysin effectiveness in post-stroke depression treatment was demonstrated. Positive results of cerebrolysin and antidepressants combined use were acquired.

Key words: cerebrovascular pathology, ischemic stroke, post-stroke depression, neurotrophic factors, BDNF, neuroplasticity, Cerebrolysin.

For citation: Bogolepova A.N. The role of neurotrophic factors in development of post-stroke depression. Consilium Medicum. 2019; 21 (2): 18–23. DOI: 10.26442/20751753.2019.2.190304

Около 15 млн человек ежегодно в мире болеют инсультом, из них около 5 млн умирают и столько же становятся инвалидами [1]. По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, в 2016 г. в России цереброваскулярные заболевания были диагностированы в 950,9 случая на 100 тыс. населения в возрасте 18 лет и старше, из них примерно у 1/4 ишемический инсульт [2].

Реализация сосудистой программы в РФ позволила достичь огромных успехов в лечении этой категории больных. Смертность от инсульта за 10 лет сократилась более чем вдвое, лишь за 5 последних лет – на 34% [3]. Однако неизбежным следствием этого является рост числа больных, живущих с последствиями инсульта. По имеющимся данным, выздоравливают только 10% пациентов с инсультом и 25% остаются с незначительными осложнениями. В то же время 40% больных с инсультом испытывают серьезные и тяжелые осложнения и нуждаются в особом уходе, из них 10% требуют постоянного и пожизненного ухода [4].

Депрессия, как сообщается, является наиболее распространенным психическим расстройством среди осложнений инсульта. Постинсультная депрессия (ПД) отмечается примерно у 1/3 выживших пациентов с совокупной заболеваемостью (55%) [5]. По данным разных исследований, частота ПД составляет от 10 до 64% [6–8]. В других исследованиях приводятся более значительные цифры. По данным R.Robinson и R.Jorge, депрессия диагностируется у более чем 85% больных с ишемическим инсультом [9].

Депрессия, возникшая после перенесенного инсульта, оказывает крайне негативное влияние на течение основного заболевания. ПД неблагоприятно влияет на функциональное восстановление и увеличивает уровень смертности [9, 10]. Кроме того, реабилитация пациентов с ПД сложнее, потому что депрессия связана с большей степенью нарушения повседневной активности и качества жизни [11, 12]. Наряду со снижением двигательной активности чаще возникают расстройства баланса, походки и как следствие – падения [13–16].

Больные с ПД имеют более тяжелые функциональные нарушения, большую длительность стационарного лечения, худшие результаты реабилитации, более высокий уровень смертности в первый год после инсульта [17].

Депрессия ассоциируется с нейropsychологическими нарушениями, в том числе замедлением протекания познавательных процессов, нарушением внимания, оперативной памяти и исполнительных функций [18]. Нарушения исполнительных функций, связанные как с цереброваскулярной патологией, так и с аффективным расстройством, могут взаимно потенцировать, приводя к более значимым неблагоприятным последствиям в отношении дальнейшего прогноза по сравнению с их влиянием по отдельности [19]. Наличие у больного депрессивных расстройств является фактором риска развития дополнительных когнитивных нарушений, вплоть до деменции. Выраженность когнитивных нарушений зависит от тяжести депрессивного расстройства [20].

Развитие ПД приводит к значимым нарушениям приверженности терапии у больных с цереброваскулярными заболеваниями, что влечет за собой трудности проведения вторичной профилактики [21].

Оценка больных с коморбидными состояниями и инсультом показала значительное увеличение экономических затрат при присоединении депрессии [22]. Кроме того, даже после ремиссии в течение длительного периода времени ПД имеет высокий риск рецидивирования [23].

Несмотря на все перечисленное, ПД часто не диагностируется и не лечится [24]. Недостаточная диагностика ПД часто обусловлена неспецифичностью основных симптомов и возможностью объяснения их как проявлений неврологической патологии. Наиболее распространенным симптомом являются нарушения сна, которые в сочетании с нарушениями аппетита и общей слабостью весьма часто встречаются у данной категории больных [25].

Чтобы лучше идентифицировать выживших после инсульта с риском развития депрессии, которым может быть полезна ранняя профилактика с помощью целевых стратегий в остром-подостром периоде после инсульта, необходимо выделение факторов риска.

Одним из наиболее исследуемых факторов считается локализация очага поражения. Однако в этом вопросе однозначного мнения пока нет. Большой метаанализ, включавший 31 исследование и около 5500 пациентов, показал, что отношение шансов развития ПД после левополушарных инсультов по сравнению с правополушарными было 1,11 (95% доверительный интервал – ДИ 0,82–1,49), а у мужчин по сравнению с женщинами – 0,68 (95% ДИ 0,58–0,81) [26]. В то же время 2 систематических обзора и другой метаанализ продемонстрировали отсутствие связи между риском ПД и локализацией очага инсульта [27, 28]. В другом недавнем систематическом обзоре предполагается, что связь между ПД и локализацией поражения зависит от стратификации времени между инсультом и оценкой эмоциональной сферы [29].

В качестве предиктора аффективных нарушений рассматривалось поражение белого вещества. Ассоциация между лейкоареозом и ПД зависит от его типа и времени после инсульта. Ранние депрессивные симптомы связаны с поражением перивентрикулярного белого вещества, а отсроченные тяжелые депрессивные расстройства – глубинных отделов [30].

В многомерном регрессионном анализе женский пол, более высокий уровень образования и тяжесть инсульта были определяющими факторами риска ПД [31]. Анализ впервые возникшей ПД у 1424 женщин на протяжении 5-летнего постинсультного периода выявил частоту депрессии у 21,4%, при этом у пациентов с хорошим восстановлением – 16,7%, тяжелыми формами инвалидности – 31,6% [32]. Большой интерес представляют данные, полученные в рамках одного из самых длительных наблюдательных ис-

следований – Framingham Heart Study. Основным объектом стали 832 участника, перенесшие первый инсульт в 1981–2003 гг. Продемонстрировано, что среди тех, у кого развилась ПД, большинство не имели депрессии на протяжении 5 лет до инсульта (69%); однако риск ПД был выше у больных с доинсультной депрессией (63%) по сравнению с лицами без аффективных расстройств в анамнезе (36%). По результатам этого исследования ПД чаще развивалась у женщин, пожилых людей, курильщиков и тех, у кого были нарушения активности в повседневной жизни, предшествующие инсульту [33].

Развитие депрессии определяется целым комплексом факторов, включая социально-демографические. В частности, показано, что депрессивные симптомы у женщин, живущих с супругом, менее серьезные, чем у одиноких. У лиц с высшим образованием выраженность депрессивных симптомов выше по сравнению с окончившими среднюю школу, но в то же время ниже у пациентов, которые жили с супругом, чем у одиноких [34]. Было показано, что уровень образования, доход и возраст оказывали значительное влияние на развитие депрессивных симптомов [35].

Патофизиология депрессии после инсульта остается неясной из-за ее предполагаемой многофакторной природы. В последнее время все больший интерес вызывает гипотеза о том, что патогенез депрессии связан с изменением пластичности нейрональных путей [36].

При развитии поражения головного мозга немедленно включаются дополнительные процессы нейропластичности. Компенсаторная нейропластичность, возникающая в поврежденном мозге, полностью отличается от процессов пластичности, встречающихся в здоровом мозге. Этот процесс инициируется критическими состояниями, таким как отек, воспаление, апоптоз, метаболические нарушения, дегенерация. Эти же процессы немедленно начинаются после ишемического повреждения [37]. Отмечаются укрепление существующих межнейрональных связей, активация ослабленных путей и формирование новых [38].

В результате поврежденная функция может быть восстановлена частично или полностью, потому что другие корковые или подкорковые структуры возьмут на себя роль пострадавшей области. В экспериментальных моделях синаптогенез был обнаружен в области, прилегающей к ткани, поврежденной инсультом, а также в областях интактного полушария [39]. Нейропластичность тесно связана с процессами нейрогенеза [40], которые происходят в определенных структурах мозга на протяжении всей жизни, тем не менее скорость пролиферации и способность вновь образованных нейронов выживать снижаются с возрастом. Нервные клетки генерируются в областях мозга, ответственных за обучение, память и восприятие обонятельных ощущений, а также в области повреждения [41]. Нейрогенез регулируется многими факторами, включая нейротрофины, ростовые факторы, гормоны, нейротрансмиттеры и микроэлементы [42].

В последние годы получено множество доказательств вовлечения нейротрофических ростовых факторов в патогенез развития ишемических и нейродегенеративных заболеваний. Нейротрофические факторы (НТФ) относятся к физиологически активным полипептидам, которые регулируют рост и дифференцировку нейронов в развивающихся системах и их функциональную стабильность. При воздействии любых патологических агентов НТФ защищают нейрональные структуры от травматического, гипоксического, ишемического и других повреждений.

Традиционно НТФ разделены на 3 семейства белков: классические нейротрофины, лиганды НТФ глиальных клеток (GDNF) и нейропоэтические цитокины. Мозговой НТФ (BDNF) – самый распространенный нейротрофин в мозге, является членом группы фактора роста нейротрофинов. BDNF, как известно, участвует в процессе синапти-

ческой пластичности, играет решающую роль в развитии и пластичности центральной нервной системы, участвует в процессах обучения и памяти [43, 44].

Аутопсийные исследования выявили снижение уровня BDNF в мозге больных с депрессией [45–47]. Низкий уровень BDNF также был обнаружен в крови пациентов с депрессией с дальнейшим увеличением после лечения антидепрессантами [48–50]. Была продемонстрирована корреляция между уровнями тяжести большого депрессивного расстройства и BDNF [51].

Результаты метаанализа подтвердили, что концентрация BDNF в плазме у больных с депрессией ниже, чем у здорового контроля, и значительно увеличивается после лечения антидепрессантами [52].

Более того, НТФ могут рассматриваться как возможные биомаркеры ответа на терапию антидепрессантами. Продemonстрировано, что более низкие уровни VEGFD у больных при поступлении предсказывали последующее отсутствие ответа на терапию (отношение шансов 4,817, ДИ 95% 1,247–11,674). В дальнейшем у них продолжалось снижение уровней VEGF и VEGFC, в то время как у респондентов никаких существенных изменений отмечено не было [53]. Данные метаанализа подтвердили, что уровень BDNF может рассматриваться как маркер тяжести депрессии и ответа на терапию антидепрессантами при большом депрессивном расстройстве [54].

Сейчас получено немалое количество доказательств связи ПД и BDNF. Накопленные данные свидетельствуют о том, что BDNF играет ключевую роль в патофизиологии ПД. Проведенные исследования показали снижение уровня BDNF в плазме и уменьшение количества BDNF иммунореактивных позитивных нейронов у больных с ПД [55, 56]. Уровень BDNF в плазме крови положительно коррелировал с индексом Бартеля, общим баллом по MMSE (Mini-Mental State Examination) и негативно – с общим баллом по гериатрической шкале депрессии [57].

Несмотря на клиническую важность ПД, раннее и точное выявление симптомов депрессии для пациентов с инсультом остается серьезной проблемой в клинической практике. У больных с инсультом с когнитивными или речевыми нарушениями, спутанностью сознания выявление депрессивного настроения особенно затруднено. Идентификация конкретных биомаркеров может помочь повысить возможности диагностики ПД.

Выполнено предварительное исследование роли BDNF в качестве биомаркера ПД у пациентов с подострым инсультом; 38 больных с острым инсультом прошли стандартную программу реабилитации, во время которой отмечено значительное улучшение по короткой форме гериатрической шкалы депрессии (GDS-SF). Общий балл по GDS-SF достоверно коррелировал с уровнями BDNF в сыворотке в каждый момент времени ($p < 0,05$). Авторы предполагают, что сывороточный BDNF может быть использован в качестве биомаркера для оценки депрессивного настроения у пациентов с подострым инсультом [58].

Прогностическое значение BDNF подтверждено в другом исследовании. У пациентов, перенесших инсульт, уровень BDNF в сыворотке крови в острой фазе инсульта показал сильную взаимосвязь с развитием ПД в течение 3 мес после начала заболевания [59]. Недавний метаанализ наглядно продемонстрировал взаимосвязь снижения уровня концентрации BDNF в плазме крови больных с острым инсультом и высокой вероятностью развития ПД [60].

Безусловно, развитие депрессивного расстройства делает необходимым назначение антидепрессантов. Лечение последними также является одним из способов повышения содержания НТФ. В частности, под воздействием антидепрессантов увеличивается выработка BDNF [61]. В то же время в экспериментальных условиях показано антидепрессант-подобное действие BDNF [62].

Эти данные еще раз подчеркивают необходимость проведения антидепрессивной терапии, а также целесообразность применения средств нейротрофического действия. Однако большим, перенесшим инсульт, врачи редко назначают антидепрессанты. Одна из причин этого – высокие показатели лекарственного взаимодействия и значительный риск возникновения неблагоприятных событий [63]. В настоящее время Американское руководство по реабилитации и восстановлению инсультов у взрослых (Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association) указывает, что в лечении ПД могут быть использованы гетероциклические антидепрессанты (трициклические и тетрациклические) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина [64].

Другим важным аспектом терапии должно быть использование препаратов нейротрофического действия, одним из которых является Церебролизин. Он представляет собой пептидный препарат, который имитирует действие естественных НТФ, защищает поврежденные от инсульта нейроны и способствует нейропластичности и нейрогенезу [65]. Церебролизин за счет активации собственных эндогенных факторов защиты и регенерации: улучшения внутриклеточного синтеза рецепторных, регуляторных белков, белков-транспортёров нейромедиаторов, с одной стороны (активация внутренних ресурсов ткани), и восстановления поврежденной структуры нейронов, нейрогенеза, синаптогенеза и олигодендрогенеза – с другой (стимуляция естественной нейрогенерации) – способствует стабилизации нейрональной моноаминергической трансмиссии, что приводит к нормализации психоэмоциональной сферы.

Экспериментальные исследования на моделях инсульта показали, что Церебролизин стабилизирует структурную целостность нейронов посредством ингибирования кальпаина, поддерживает формирование нейронных сетей, вызывая спраутинг нейронов и нейрогенез, и улучшает восстановление функций, сопровождаемое уменьшением объема инфаркта [66, 67].

Доклинические работы наглядно демонстрируют, что Церебролизин способен модулировать уровни НТФ. Так, в экспериментальной модели на культуре прогениторных клеток гиппокампа крысы наблюдали противодействие Церебролизина по отношению к отрицательным эффектам, оказываемым на нейрогенез фактором роста фибробластов 2. Данный эффект сходен с активностью CNTF и свидетельствовал о функциональной эквивалентности нейропептидов Церебролизина и НТФ [68]. Также в недавних исследованиях на трансгенных мышцах с моделируемой болезнью Альцгеймера продемонстрирована способность Церебролизина модулировать соотношение зрелых собственных нейтрофинов, что прямо свидетельствует о нейротрофической регуляции [69]. Существуют данные о том, что препарат способен увеличивать связывание BDNF к TrkB-рецепторам (увеличивая тем самым сигналы «выживания») [70].

Если обратиться к данным клинических исследований и прежде всего результатам метаанализа применения Церебролизина при ишемическом инсульте, то полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности препарата в отношении восстановления двигательных, когнитивных нарушений и качества жизни, а также безопасности при лечении этой патологии [71].

Также были получены доказательства эффективности Церебролизина в отношении ПД. Проспективное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование эффективности Церебролизина в остром периоде ишемического инсульта в дозировке 30 мл на протяжении 21 дня (исследование CARS) показало статистически значимое снижение ПД у пациентов, полу-

чавших препарат, при оценке по гериатрической шкале депрессии [72]. Положительные эффекты применения препарата при повторных курсах подтверждены российским многоцентровым контролируемым рандомизированным исследованием. Проведена оценка влияния внутривенного введения 20 мл/сут Церебролизина в течение 10 дней в остром периоде и повторно через 6 мес у 240 больных в остром периоде полушарного ишемического инсульта [73]. Результаты исследования показали наличие значительной разницы между начальным уровнем и окончательным осмотром по шкале депрессии Гамильтона. По сравнению с динамикой показателей балльной оценки по данной шкале у пациентов группы контроля (16,28 балла) отмечено статистически достоверное улучшение на фоне терапии Церебролизином (7,68 балла; $p < 0,001$). Среднее улучшение по шкале Гамильтона у пациентов основной группы составило 8,6 балла.

Применение Церебролизина позволяет достичь лучших результатов при проведении реабилитационных мероприятий. Было проведено исследование сочетания эрготерапии и введения Церебролизина больным, перенесшим инсульт. В этом исследовании группа пациентов, получавшая Церебролизин, показала более раннее и значимое снижение уровня депрессии и социально-бытовой дезадаптации, чем группа, получавшая плацебо. Эффект оказался продолжительным и сохранялся при отсроченной оценке [74, 75].

Существуют положительные данные о комбинированном применении Церебролизина и антидепрессантов. Эффективность и безопасность использования сочетания флувоксамина и Церебролизина показаны у пациентов с депрессивными расстройствами после инсульта. Продемонстрирована высокая степень эффективности комплексной терапии как депрессивных расстройств, так и тревожных нарушений. Общие астенические проявления нормализовались только в результате комплексной терапии с Церебролизином, отмечено более значимое восстановление когнитивных нарушений, особенно улучшение концентрации внимания [76, 77]. Также было выявлено, что у больных с эндогенной депрессией терапевтический эффект сочетанного применения антидепрессантов с Церебролизином намного превышает таковой по сравнению с монотерапией антидепрессантами при лечении апато-адинамических депрессий. По сравнению с контрольной группой при назначении антидепрессантов с Церебролизином обнаруживаются более быстрое (на 1–2 нед) наступление и большая степень выраженности терапевтического эффекта в ходе курсового лечения, лучшая переносимость, в 2 раза меньшая частота побочных явлений у каждого больного, а также «нейтрализующее» влияние Церебролизина на психические и соматовегетативные побочные эффекты антидепрессантов [78].

Стоит отметить, что в клинических работах подтверждено, что после проведения курса препарата у людей с различной патологией наблюдались изменения содержания в сыворотке крови различных НТФ, которые коррелировали с улучшением состояния: препарат снижал уровень фактора некроза опухоли α и увеличивал уровень IGF-I, а также повышал уровень BDNF в крови у пациентов с болезнью Альцгеймера [79, 80], увеличивал содержание BDNF у больных после острой черепно-мозговой травмы [81]. Интересны работы в рамках рассматриваемой темы у пациентов с постинсультной афазией, в которых Церебролизин в дозировке 20 мл в течение 20 дней наряду с положительными клиническими эффектами (максимально возможное улучшение состояния речи за первый проведенный курс нейрореабилитационных мероприятий, особенно у больных с очень грубыми и грубыми речевыми нарушениями) способствовал повышению количества BDNF, CNTF и NGF [82–84].

Таким образом, ПД является одним из распространенных и серьезных осложнений ишемического инсульта, требующим специальной коррекции. Природа развития и проявления аффективных нарушений весьма многообразны, что в ряде случаев приводит к трудностям диагностики. Одним из вероятных механизмов развития депрессивного расстройства считаются нарушения нейропластичности, сопровождающиеся нарушениями продукции НТФ. Церебролизин, оказывая действие, подобное естественным НТФ, продемонстрировал свою эффективность в терапии ПД.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

- De Ryck A, Brouns R, Geurden M et al. Risk factors for poststroke depression: identification of inconsistencies based on a systematic review. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2014; 27 (3): 147–58.
- Пирадов М.А., Максимова М.Ю., Танашия М.М. Инсульт. Пошаговая инструкция. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. [Piradov M.A., Maksimova M.Yu., Tanashian M.M. Insult. Poshagovaya instruktsiia. Moscow: GEOTAR-Media, 2019 (in Russian).]
- Скворцова В.И. Интервью Министра Вероники Скворцовой «Независимой газете». <https://www.rosminzdrav.ru/news/2017/05/17/5449-intervyu-ministra-veroniki-skvortsovoy-nezavisimoy-gazete>
- [Skvortsova V.I. Interv'iu Ministra Veroniki Skvortsovoi "Nezavisimoi gazete". <https://www.rosminzdrav.ru/news/2017/05/17/5449-intervyu-ministra-veroniki-skvortsovoy-nezavisimoy-gazete> (in Russian).]
- Alajbegovic A, Djellilovic-Vranic J, Nakicevic A et al. Post stroke depression. *Med Arch* 2014; 68 (1): 47–50.
- Villa RF, Ferrari F, Moretti A. Post-stroke depression: Mechanisms and pharmacological treatment. *Pharmacol. Ther* 2018; 184: 131–44.
- Gainotti G, Antonucci G, Marra C, Paolucci S. Relation between depression after stroke, antidepressant therapy, and functional recovery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 7: 258–61.
- Hackett ML, Yapa C, Parag V, Anderson CS. Frequency of depression after stroke: a systematic review of observational studies. *Stroke* 2005; 36: 1330–40.
- Berg A, Palomaki H, Lehtihalmes M et al. Poststroke depression: an 18-month follow-up. *Stroke* 2003; 34: 138–43.
- Robinson RG, Jorge RE. Post-stroke depression: A review. *Am J Psychiatry* 2016; 173: 221–31.
- Spalletta G, Robinson RG. How should depression be diagnosed in patients with stroke? *Acta Psychiatr Scand* 2010; 121 (6): 401–3.
- Chau JP, Thopson DR, Twinn S et al. Determinants of participation restriction among community dwelling stroke survivors: a path analysis. *BMC Neurol* 2009; 9 (49): 1–7.
- Teoh V, Sims J, Milgrom J. Psychosocial predictors of quality of life in a sample of community-dwelling stroke survivors: a longitudinal study. *Top Stroke Rehabil* 2009; 16 (2): 157–66.
- Morris J, Oliver T, Kroll T et al. The importance of psychological and social factors in influencing the uptake and maintenance of physical activity after stroke: a structured review of the empirical literature. *Stroke Res Treat* 2012; 2012: 1–20.
- Thilarajah S, Mentiplay BF, Bower KJ et al. Factors Associated With Post-Stroke Physical Activity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 2017 (published Online First: 24 Oct 2017).
- Park G-Y, Im S, Lee S-J et al. The Association between Post-Stroke Depression and the Activities of Daily Living/Gait Balance in Patients with First-Onset Stroke Patients. *Psychiatry Investig* 2016; 13: 659–64.
- Prasomsri J, Jalayondeja C, Bovonsunthonchai S et al. Walking and stair climbing abilities in individuals after chronic stroke with and without mental health problem. *J Med Assoc Thai* 2014; 97 (Suppl. 7): S10–15.
- Matsuzaki S, Hashimoto M, Yuki S et al. The relationship between post-stroke depression and physical recovery. *J Affect Dis* 2015; 176: 56–60.
- Snyder HR. Major depressive disorder is associated with broad impairments on neuropsychological measures of executive function: A meta-analysis and review. *Psychol Bull* 2013; 139: 81–132.
- Douven E, Aalten P, Staals J et al. Co-occurrence of depressive symptoms and executive dysfunction after stroke: associations with brain pathology and prognosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; jnnp-2017-317548 (published Online First: 14 Feb 2018).
- Гусев Е.И., Богородова А.Н. Когнитивные нарушения и деменция. М.: Группа Ремедиум, 2018. [Gusev E.I., Bogolepova A.N. Kognitivnye narusheniia i dementsiia. Moscow: Gruppya Remedium, 2018 (in Russian).]

21. Гусев Е.И., Бойко А.Н., Сидоренко Т.В. и др. Приверженность основной терапии у больных с постинсультной депрессией. *Неврол. журн.* 2011; 4: 1–6. [Gusev E.I., Boiko A.N., Sidorenko T.V. et al. Priverzhennost' osnovnoi terapii u bol'nykh s postinsul'tnoy depressiei. *Nevrol. zhurn.* 2011; 4: 1–6 (in Russian).]
22. Brilleman SL, Purdy S, Salisbury C et al. Implications of comorbidity for primary care costs in the UK: a retrospective observational study. *Br J Gen Pract* 2013; 63: 274–82.
23. Ayerbe L, Ayis S, Rudd AG et al. Natural history, predictors, and associations of depression 5 years after stroke: The South London Stroke Register. *Stroke* 2011; 42: 1907–11.
24. Cuijpers P, Beekman AT, Reynolds CF. Preventing depression: a global priority. *JAMA* 2012; 307 (10): 1033–4.
25. Nakase T, Tobisawa M, Sasaki M, Suzuki A. Outstanding Symptoms of Poststroke Depression during the Acute Phase of Stroke. *PLoS ONE* 2016; 11 (10): e0163038. DOI: 10.1371/journal.pone.0163038
26. Zhang Y, Zhao H, Fang Y et al. The association between lesion location, sex and poststroke depression: Meta-analysis. *Brain and Behavior* 2017; 7: e00788. <https://doi.org/10.1002/brb3.788>
27. Carson AJ, MacHale S, Allen K et al. Depression after stroke and lesion location: A systematic review. *Lancet* 2000; 356: 122–6.
28. Hadidi N, Treat-Jacobson DJ, Lindquist R. Poststroke depression and functional outcome: A critical review of literature. *Heart and Lung* 2009; 38: 151–62.
29. Wei N, Yong W, Li X et al. Post-stroke depression and lesion location: A systematic review. *J Neurol* 2015; 262: 81–90.
30. Bae KY, Kang HJ, Kim JW et al. Associations of white matter hyperintensities with poststroke depression: A 1-year longitudinal study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2019; 34 (1): 162–8. DOI: 10.1002/gps.5005
31. Tsai C-S, Wu Ch-L, Hung T-H et al. Incidence and risk factors of poststroke depression in patients with acute ischemic stroke: A 1-year prospective study in Taiwan. *Biomed J* 2016; 39: 195–200. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bj.2015.10.004>
32. Salinas J, Ray RM, Nassir R et al. Factors Associated With New-Onset Depression Following Ischemic Stroke: The Women's Health Initiative. *J Am Heart Assoc* 2017; 6: e003828. DOI: 10.1161/JAHA.116.003828
33. Salinas J, Beiser A, Himali JJ et al. Factors Associated with New-Onset Depression After Stroke. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2016. DOI: 10.1176/appi.neuropsych.15110388
34. Park E-Y, Kim J-H. An analysis of depressive symptoms in stroke survivors: verification of a moderating effect of demographic characteristics. *BMC Psychiatry* 2017; 17: 132. DOI 10.1186/s12888-017-1292-4
35. Park EY, Shin IS, Kim JH. A meta-analysis of the variables related to depression in Korean patients with a stroke. *J Korean Acad Nurs* 2012; 42 (4): 537–48.
36. Гусев Е.И., Боголепова А.Н. Роль процессов нейропластичности в развитии депрессивных расстройств. *Трудный пациент.* 2010; 10: 11–6. [Gusev E.I., Bogolepova A.N. Rol' protsessov neiroplastichnosti v razvitiy depressivnykh rasstroiv. *Trudnyi patsient.* 2010; 10: 11–6 (in Russian).]
37. Liguz-Lecznar M, Kossut M. Influence of inflammation on poststroke plasticity. *Neural Plast* 2013; 258582. DOI: 10.1155/2013/258582
38. Martin B, Wang R, Cong WN et al. Altered learning, memory, and social behavior in type 1 taste receptor subunit 3 knock-out mice are associated with neuronal dysfunction. *J Biol Chem* 2017; 292: 11508–30. DOI: 10.1074/jbc.M116.773820
39. Law HC, Szeto SS, Quan Q et al. Characterization of the molecular mechanisms underlying the chronic phase of stroke in a cynomolgus monkey model of induced cerebral ischemia. *J Proteome Res* 2017; 16: 1150–66. DOI: 10.1021/acs.jproteome.6b00651
40. Klein R, Mahlberg N, Ohren M et al. The neural cell adhesion molecule-derived (NCAM)-peptide FG loop (FGL) mobilizes endogenous neural stem cells and promotes endogenous regenerative capacity after stroke. *J Neuroimmune Pharmacol* 2016; 11: 708–20. DOI: 10.1007/s11481-016-9694-5
41. Zelenitsova-Levitskiy K, Talmi Z, Abboud-Jarrou G et al. Negatively regulates neural stem cell self-renewal through Bmi-1 signaling. *Front Mol Neurosci* 2017; 10: 124. DOI: 10.3389/fn-mol.2017.00124
42. Aimone JB, Li Y, Lee SW et al. Regulation and function of adult neurogenesis: from genes to cognition. *Physiol Rev* 2014; 94: 991–1026. DOI: 10.1152/physrev.00004.2014
43. Yang L, Zhang Z, Sun D et al. Low serum BDNF may indicate the development of PSD in patients with acute ischemic stroke. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011; 26: 495–502.
44. Kim JM, Stewart R, Kang HJ et al. A longitudinal study of BDNF promoter methylation and genotype with poststroke depression. *J Affect Dis* 2013; 149: 93–9.
45. Pandey GN, Ren X, Rizavi HS et al. Brain derived neurotrophic factor and tyrosine kinase B receptor signalling in postmortem brain of teenage suicide victims. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; 11: 1047–61. DOI: 10.1017/S1461145708009000
46. Karege F, Vaudan G, Schwald M et al. Neurotrophin levels in postmortem brains of suicide victims and the effects of antemortem diagnosis and psychotropic drugs. *Mol Brain Res* 2005; 136: 29–37. DOI: 10.1016/j.molbrainres.2004.12.020
47. Dwivedi Y, Rizavi HS, Conley RR et al. Altered gene expression of brain-derived neurotrophic factor and receptor tyrosine kinase B in postmortem brain of suicide subjects. *Arch General Psychiatry* 2003; 60: 804–15. DOI: 10.1001/archpsyc.60.8.804
48. Molendijk ML, Spinhoven P, Polak M et al. Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N=9484). *Mol Psychiatry* 2014; 19: 791–800. DOI: 10.1038/mp.2013.105
49. Sen S, Duman R, Sanacora G. Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta-analyses and implications. *Biol Psychiatry* 2008; 64: 527–32. DOI: 10.1016/j.biopsych.2008.05.005
50. Brunoni AR, Lopes M, Fregni F. A systematic review and meta analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; 11: 1169–80. DOI: 10.1017/S1461145708009309
51. Brunoni AR, Lopes M, Fregni F. A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: Implications for the role of neuroplasticity in depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; 11: 1169–80.
52. Sen S, Duman R, Sanacora G. Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: Meta-analyses and implications. *Biol Psychiatry* 2008; 64: 527–32.
53. Pisoni A, Strawbridge R, Hodson J et al. Growth Factor Proteins and Treatment-Resistant Depression: A Place on the Path to Precision. *Front. Psychiatry* 2018; 9: 386. DOI: 10.3389/fpsy-2018.00386
54. Kishi T, Yoshimura R, Ikuta T, Iwata N. Brain-Derived Neurotrophic Factor and Major Depressive Disorder: Evidence from Meta-Analyses. *Front Psychiatry* 2017; 8.
55. Zhou Z, Lu T, Xu G et al. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is associated with post-stroke depression but not with BDNF gene Val66Met polymorphism. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49: 185–9.
56. Li Y, Peng C, Guo X et al. Expression of Brain-derived Neurotrophic Factor and Tyrosine Kinase B in Cerebellum of Poststroke Depression Rat Model. *Chin Med J* 2015; 128: 2926–31.
57. Cichoń, Bijak M, Czarny P et al. Increase in Blood Levels of Growth Factors Involved in the Neuroplasticity Process by Using an Extremely Low Frequency Electromagnetic Field in Post-stroke Patients. *Front. Aging Neurosci* 2018; 10: 294. DOI: 10.3389/fnagi.2018.00294
58. Chang WH, Shin MA, Lee A et al. Relationship between Serum BDNF Levels and Depressive Mood in Subacute Stroke Patients: A Preliminary Study. *Int J Mol Sci* 2018; 19: 3131. DOI: 10.3390/ijms19103131
59. Li J, Zhao YD, Zeng JW et al. Serum Brain-derived neurotrophic factor levels in post-stroke depression. *J Affect Dis* 2014; 168: 373–9.
60. Xu HB, Xu YH, He Y et al. Decreased Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor May Indicate the Development of Poststroke Depression in Patients with Acute Ischemic Stroke: A Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2018; 27: 709–15.
61. Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N et al. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol Psychiatry* 2003; 54 (1): 70–5.
62. Deyama S, Bang E, Kato T et al. Neurotrophic and Antidepressant Actions of Brain-Derived Neurotrophic Factor Require Vascular Endothelial Growth Factor. *Biol Psychiatry* 2018. pii: S0006-3223 (18)32099-7. DOI: 10.1016/j.biopsych.2018.12.014
63. Hackett ML, Anderson CS, House A et al. Interventions for treating depression after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD003437.
64. Winstein CJ, Stein J, Arena R et al. Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2016; 47: e98–e169.
65. Masliah E, Diez-Tejedor E. The pharmacology of neurotrophic treatment with Cerebrolysin: brain protection and repair to counteract pathologies of acute and chronic neurological disorders. *Drugs Today (Barc)* 2012; 48 (Suppl. A): 3–24. DOI: 10.1358/dot.2012.48(Suppl.A).1739716
66. Wronski R, Tompa P, Hutter-Paier B et al. Inhibitory effect of a brain derived peptide preparation on the Ca²⁺-dependent protease, calpain. *J Neural Transm* 2000; 107: 145–57.
67. Hanson LR, Liu XF, Ross TM et al. Cerebrolysin reduces infarct volume in a rat model of focal cerebral ischemic damage. *Am J Neuroprotec Neuroregen* 2009; 1: 62–8
68. Chen H, Tung YC, Li B et al. Trophic factors counteract elevated FGF-2-induced inhibition of adult neurogenesis. *Neurobiol Aging* 2007; 28 (8): 1148–6268.
69. Ubhi K, Rockenstein E, Vazquez-Roque R et al. Cerebrolysin Modulates Pronerve Growth Factor/Nerve Growth Factor Ratio and Ameliorates the Cholinergic Deficit in a Transgenic Model of Alzheimer's Disease. *J Neurosci Res* 2013; 91: 167–77.
70. Hampson DR, Windisch M, Baskys A. Increased binding of BDNF to TrkB induced by the anti-dementia drug Cerebrolysin. *Soc Neurosci* 1997; 23: 1896.
71. Bornstein NM, Guekht A, Vester J et al. Safety and efficacy of Cerebrolysin in early post-stroke recovery: a meta-analysis of nine randomized clinical trials. *Neurol Sci* 2018; 39: 629–40. <https://doi.org/10.1007/s10072-017-3214-0>
72. Muresanu DF, Heiss W-D, Hoemberg V et al. Cerebrolysin and Recovery After Stroke (CARS). A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Multicenter Trial. *Stroke* 2015; 47: 151–9. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.009416
73. Чуканова Е.И., Гусев Е.И., Белоусов Д.Ю. и др. Результаты многоцентрового рандомизированного контролируемого клинико-экономического исследования терапии острого периода ишемического инсульта Церебролизином. *Качеств. клин. практика.* 2011; 3: 14–37.

- [Chukanova E.I., Gusev E.I., Belousov D.Iu. et al. Rezultaty mnogotsentrovogo randomizirovannogo kontroliruemogo kliniko-ekonomicheskogo issledovaniia terapii ostrogo perioda ishemicheskogo insulta Tserebrolizinom. *Kachestv. klin. praktika*. 2011; 3: 14–37 (in Russian).]
74. Мальцева М.Н., Шмонин А.А. Использование препарата церебролизин в программе эрготерапевтической нормализации качества жизни у пациентов с депрессией, перенесших ишемический инсульт. *Поликлиника*. 2017; 1 (1): 12–4.
[Mal'tseva M.N., Shmonin A.A. Ispolzovanie preparata tserebrolizin v programme ergoterapevicheskoi normalizatsii kachestva zhizni u patsientov s depressiei, perenesshikh ishemicheskii insult't. *Poliklinika*. 2017; 1 (1): 12–4 (in Russian).]
75. Мальцева М.Н., Шмонин А.А., Дидур М.Д., Мельникова Е.В. Церебролизин в программе эрготерапевтической коррекции у пациентов-мужчин с постинсультной депрессией. Эффективная фармакотерапия. 2017; 19: 74–9.
[Mal'tseva M.N., Shmonin A.A., Didur M.D., Mel'nikova E.V. Tserebrolizin v programme ergoterapevicheskoi korrektsii u patsientov-muzhchin s postinsul'tnoi depressiei. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2017; 19: 74–9 (in Russian).]
76. Ларинова Т.И., Луканин А.Н., Ужегова И.В., Яковец Ю.Е. Возможности комплексной терапии при реабилитации инсульта. *Рус. мед. журн.* 2007; 8: 1155–7.
[Larionova T.I., Lukanin A.N., Uzhegova I.V., Iakovets Iu.E. Vozmozhnosti kompleksnoi terapii pri reabilitatsii insult'a. *Rus. med. zhurn.* 2007; 8: 1155–7 (in Russian).]
77. Зуйкова Н.Л., Израелин А.Ю., Гушанская Е.В., Медведев В.Э. Церебролизин в терапии депрессий. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2013; 15 (1): 41–6.
[Zuikova N.L., Israelian A.Iu., Gushanskaia E.V., Medvedev V.E. Tserebrolizin v terapii depressii. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2013; 15 (1): 41–6 (in Russian).]
78. Пантелеева Г.П., Артюх В.В., Крылова Е.С. и др. Оптимизации психофармакотерапии эндогенных депрессий с помощью препарата Церебролизин®. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2012; 14 (1): 23–9.
[Panteleeva G.P., Artiukh V.V., Krylova E.S. i dr. Optimizatsii psikhofarmakoterapii endogennykh depressii s pomoshch'iu preparata Cerebrolysin®. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2012; 14 (1): 23–9 (in Russian).]
79. Alvarez XA, Sampredo C, Cacabelos R et al. Reduced TNF- α and increased IGF-I levels in the serum of Alzheimer's disease patients treated with neurotrophic agent Cerebrolysin. *Int J Neuropsychopharmacol* 2016; 19 (6): 1–6. DOI: 10.1093/ijnp/ruw024
80. Alvarez XA, Alvarez I, Iglesias O et al. Synergistic Increase of Serum BDNF in Alzheimer Patients Treated with Cerebrolysin and Donepezil: Association with Cognitive Improvement in ApoE4 Cases. *Int J Neuropsychopharmacol* 2016; 19 (6): 1–6. DOI: 10.1093/ijnp/ruw024
81. Селянина Н.В., Каракулова Ю.В. Влияние нейротрофической терапии на динамику когнитивных функций при черепно-мозговой травме. *Доктор.ру. Неврология и Психиатрия*. 2014; 6 (94): 29–32.
[Selianina N.V., Karakulova Iu.V. Vliianie neurotroficheskoi terapii na dinamiku kognitivnykh funktsii pri cherepno-mozgovoi travme. *Doktor.Ru. Nevrologia i Psikhiaitria*. 2014; 6 (94): 29–32 (in Russian).]
82. Шишкова В.Н., Зотова Л.И., Малоюкова Н.Г. и др. Оценка влияния терапии церебролизином у пациентов с постинсультной афазией на уровень BDNF, в зависимости от наличия или отсутствия нарушений углеводного обмена. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2015; 106 (7): 68–70.
[Shishkova V.N., Zotova L.I., Maliukova N.G. et al. Otsenka vliianiia terapii tserebrolizinom u patsientov s postinsul'tnoi afaziei na uroven' BDNF, v zavisimosti ot nalichii ili otsutstviia narushenii uglevodnogo obmena. *Zhurn. nevrologii i psikhiaitrii im. S.S.Korsakova*. 2015; 106 (7): 68–70 (in Russian).]
83. Шишкова В.Н., Зотова Л.И., Ременник А.Ю., Керимова Е.И. Влияние Церебролизина на постинсультную афазию и уровень фактора роста нервов при нарушениях углеводного обмена. *Доктор.ру. Неврология и Психиатрия*. 2015; 5–6: 25–30.
[Shishkova V.N., Zotova L.I., Remennik A.Iu., Kerimova E.I. Vliianie Tserebrolizina na postinsul'tnuiu afaziiu i uroven' faktora rosta nervov pri narusheniakh uglevodnogo obmena. *Doktor.ru. Nevrologia i Psikhiaitria*. 2015; 5–6: 25–30 (in Russian).]
84. Шишкова В.Н., Зотова Л.И., Ременник А.Ю., Керимова Е.И. Динамика уровня цилиарного нейротрофического фактора у пациентов с постинсультной афазией и нарушениями углеводного обмена на фоне терапии Церебролизином. *Доктор.ру. Неврология и Психиатрия*. 2015; 5–6: 25–30.
[Shishkova V.N., Zotova L.I., Remennik A.Iu., Kerimova E.I. Dinamika urovnia tsiliarnogo neurotroficheskogo faktora u patsientov s postinsul'tnoi afaziei i narusheniami uglevodnogo obmena na fone terapii Tserebrolizinom, *Doktor.ru. Nevrologia i Psikhiaitria*. 2015; 5–6: 25–30 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Боголепова Анна Николаевна – проф. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: annabogolepova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6327-3546

Anna N. Bogolepova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: annabogolepova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6327-3546

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.03.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.04.2019

Характеристика неврологических расстройств у пациентов с острым отравлением таллием

Л.Б.Завалий^{✉1}, С.С.Петриков^{1,2}, А.Ю.Симонова^{1,3}, М.М.Почхверия^{1,3}, Ю.Н.Остапенко^{1,3}, М.Г.Гаджиева¹

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

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

³ФГУ «Научно-практический токсикологический центр» ФМБА России, Москва, Россия

[✉]l.zav@bk.ru

Аннотация

В ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы проведено самое крупное на настоящее время исследование по изучению неврологических расстройств у пострадавших с лабораторно подтвержденным острым отравлением таллием. Впервые в исследовании пострадавшие сопоставимы по пути поступления яда в организм, сроку и тяжести отравления, а также возрасту. Представлены как неврологические расстройства, так и другие симптомы, характерные для острого отравления таллием. Показаны частота встречаемости каждого признака и его выраженность в зависимости от концентрации токсиканта в биологических средах. Сочетание или комбинация таких симптомов, как алопеция, боль мышечного характера разной локализации (преимущественно в грудной клетке, в проксимальных отделах ног), периферический парапарез или тетрапарез, расстройства чувствительности по полиневритическому типу в виде болезненных парестезий и/или гипестезий с дальнейшей трансформацией в мононейропатии, нарушение координации в виде статической и динамической атаксии, постуральный тремор, должно вызывать подозрение на интоксикацию таллием. Информативным диагностическим тестом является определение таллия в крови и моче. Боль, двигательные и координаторные расстройства начинают регрессировать в первую очередь, а тремор, чувствительные, когнитивные и эмоциональные нарушения сохраняются более продолжительно. Полинейропатии со временем трансформируются в мононейропатии. Тремор может усиливаться, несмотря на снижение концентрации таллия в биологических средах. Пациенты имеют когнитивные и выраженные эмоциональные расстройства. Пострадавшие с отравлением таллием нуждаются в длительном наблюдении неврологом и реабилитации.

Ключевые слова: таллий, отравление таллием, боль в мышцах, полинейропатия, алопеция.

Для цитирования: Завалий Л.Б., Петриков С.С., Симонова А.Ю. и др. Характеристика неврологических расстройств у пациентов с острым отравлением таллием. Consilium Medicum. 2019; 21 (2): 24–30. DOI: 10.26442/20751753.2019.2.180162

Original Article

Neurological disorders in patients with acute thallium poisoning

Lesya B. Zavaliy^{✉1}, Sergey S. Petrikov^{1,2}, Anastasiya Yu. Simonova^{1,3}, Mihail M. Pochkveriya^{1,3}, Yuriy N. Ostapenko^{1,3}, Marina G. Gadzhieva¹

¹N.V.Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia;

²A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

³Scientific and Practical Toxicological Center of FMBA of Russia, Moscow, Russia

[✉]l.zav@bk.ru

Abstract

The largest study on neurological disorders in patients with laboratory-confirmed acute thallium poisoning was conducted in State Budgetary Healthcare Institution N.V.Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine of Moscow Department of Health Care. For the first time affected patients were matched by route of poison exposure, time and severity of poisoning, and age. Neurological disorders as well as other symptoms typical for acute thallium poisoning are presented. Incidence of all symptoms and their severity depending on toxic agent concentration in biological liquids are presented. Thallium poisoning should be suspected if such symptoms as alopecia, myalgia of different localization (predominantly in chest and proximal leg muscles), peripheral paraparesis or tetraparesis, sensory polyneuropathy presenting with paresthesia accompanied by pain and/or hypesthesia transforming to mononeuropathy, coordination impairment presented by static or dynamic ataxia, and postural tremor coexist. Thallium determination in blood and urine is an informative diagnostic test. Pain, motor and coordination disturbances are first to regress, and tremor, sensory, cognitive and emotional disturbances preserve for a longer time. Polyneuropathies transform to mononeuropathies in time. Tremor can get worse despite thallium concentration in biological liquids decrease. Patients have cognitive and severe emotional impairment. Patients affected with thallium poisoning require long-term neurologist follow-up as well as rehabilitation.

Key words: thallium, thallium poisoning, myalgia, polyneuropathy, alopecia.

For citation: Zavaliy L.B., Petrikov S.S., Simonova A.Yu. et al. Neurological disorders in patients with acute thallium poisoning. Consilium Medicum. 2019; 21 (2): 24–30. DOI: 10.26442/20751753.2019.2.180162

Введение

В последние годы в научных публикациях и на информационных ресурсах регулярно описываются случаи отравления таллием в разных странах. Однако до сих пор ранняя диагностика затруднена, диагноз устанавливается при наличии развернутой клинической картины, поэтому пациенты поздно получают необходимое лечение, а последствия воздействия элемента на органы и системы могут быть необратимыми.

Впервые таллий был обнаружен в 1861 г. Уильям Крукс во время сжигания пыли на промышленном предприятии по производству серной кислоты заметил быстро исчезающую ярко-зеленую спектральную полосу, новый элемент был назван таллием (от греч. «таллос» – зеленый побег) [1]. Таллий относится к группе тяжелых металлов первого

класса опасности, используется в электротехнической (изготовление селеновых выпрямителей, градуировка спектральных приборов, производство безэлектродных разрядных ламп), атомной промышленности (как активатор люминесцентных щелочно-галогидных кристаллов, в сцинтилляционных счетчиках), приборостроении (источник β-излучения), производстве ювелирных изделий, оптических элементов, а также новых полупроводниковых материалов с меняющимися свойствами по проводимости и др. До середины XX в. таллий применялся в качестве родентицида, входил в состав средств для эпилепсии [2–4].

Физико-химические и органолептические свойства таллия (бесцветный, водорастворимый, безвкусный) и относительная доступность элемента способствовали возникновению случаев как единичного, так и массового отравле-

ния людей. В начале 1950-х годов в Австралии таллий часто использовался с криминальной целью. Орудием убийства служил крысинный яд «Таллрат», содержащий сульфат таллия. Наиболее известным является преступление домохозяйки, матери двоих детей Ивонны Флетчер, которая отравила двух своих мужей. В 1987 г. в Киеве в одной из школ вызвал резонанс случай массового пищевого отравления. Девять человек в тяжелом состоянии были госпитализированы в реанимационные отделения, четверо погибли. У выживших пациентов через некоторое время начали выпадать волосы, что характерно для отравления. Впоследствии стало известно, что посудомойка школьной столовой добавляла в школьное питание «жидкость Клеричи» – высокотоксичный раствор на основе таллия, применяемый в некоторых отраслях геологии [5]. Последнее массовое отравление таллием на территории Российской Федерации выявлено в Таганроге у 44 человек. Точных данных о причине отравления и пути поступления элемента в организм они сообщить не могли. Все пострадавшие работали на одном заводе в разных офисных помещениях, профессиональная деятельность не была связана с таллием. Случай был рассмотрен как криминальное отравление [6]. Все пострадавшие пользовались одним источником питьевой воды (офисный кулер), поэтому был предположен пероральный путь поступления токсиканта (с питьевой водой).

Таллий может легко поступать в организм незаметно для пострадавшего, что затрудняет своевременное выявление отравления. С учетом довольно широкого использования в промышленности он относительно доступен. Отравление может произойти бытовым путем, на производстве при нарушении правил техники безопасности или в результате криминальных действий. В литературе достаточно подробно описаны симптомы отравления, однако недостаточное внимание уделено структуре неврологической симптоматики с точки зрения этапности появления жалоб, локализации неврологических нарушений, их приоритетности в общей клинической картине отравления, а также при сопоставлении их с лабораторными данными наличия и концентрации таллия в крови, моче.

Цель исследования – описать особенности поражения нервной системы у пострадавших с острым отравлением таллием.

Материалы и методы

Проведен анализ доказательной базы данных Кокрановской библиотеки, Embase, PubMed, Medline, Medscape. Глубина поиска составила 75 лет. Проведен анализ собственного исследования, выполненного на базе ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы. В клинику обратились за медицинской помощью по поводу острого отравления таллием 44 человека, в исследование включили 30 пострадавших с повышенным уровнем таллия в биологических средах. Возраст пациентов составил 37 [33; 43] лет; женщин 25, мужчин 5. Пациенты обратились за медицинской помощью в токсикологический центр НИИ СП им. Н.В.Склифосовского через 69 [66; 75] дней от момента появления первых симптомов. При обращении пациентов был произведен забор крови и мочи на количественное определение уровня таллия, которое проводилось рекомендованным методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой с использованием прибора спектрометра индуктивно-связанной плазмы с масс-спектральным детектированием. Анализ проводился повторно по результатам лечения.

Пациенты осмотрены врачами: токсикологом, неврологом, акушером-гинекологом, офтальмологом. Консультация невролога включала сбор анамнеза, жалоб, объективный осмотр, оценку неврологического статуса с развернутым обследованием функции черепно-мозговых нервов (ЧМН),

чувствительной, двигательной и координаторных сфер. Пациенты были тревожны, поэтому оценке эмоционального фона уделялось особое внимание. Лабораторные исследования включали: клинический анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмму, общий анализ мочи. Некоторые пациенты (n=10) предоставили данные о содержании таллия в волосах и заключение электроэнцефалографии (n=8), исследования были выполнены по месту жительства до обращения в НИИ СП им Н.В.Склифосовского.

У 7 (23,33%) пациентов уровень таллия в крови составил 13,7 [12,21; 20,78] мкг/л, в моче – 95,64 [70,02; 118] мкг/л, что было расценено как отравление средней степени тяжести, пострадавшие были госпитализированы в стационар. У 21 (70%) пациента зарегистрировано отравление легкой степени, концентрация таллия в крови составила 2,1 [0,87; 3,9] мкг/л, в моче – 17,39 [6,5; 35,63] мкг/л. У 2 (6,67%) пациентов были высокие показатели токсиканта в биологических средах: в крови – 24,05 и 19,4 мкг/л, в моче – 356,1 и 102,9 мкг/л соответственно, однако они отказались от госпитализации.

В комплекс лечебных мероприятий больных с острым отравлением средней степени тяжести (n=7) входило проведение кишечного лаважа на 1 и 2-й день госпитализации с использованием 4,5 л солевого энтерального раствора, а в последующие сутки назначали антидотную терапию препаратом калий-железо гексацианоферрат (Ферроцин) перорально в течение 10 дней в суточной дозе 3 г в сочетании со слабительными препаратами, по окончании 10-дневного курса терапии Ферроцином был проведен еще один сеанс кишечного лаважа. В течение всего срока стационарного лечения ежедневно всем пациентам вводился димеркаптопропансульфонат натрия 5% по 5 мл внутримышечно. С целью коррекции неврологических расстройств пациентам были назначены витамины группы В, препараты α-липоевой кислоты, препараты, улучшающие микроциркуляцию, антихолинэстеразные средства. Длительность госпитализации составила от 9 до 18 сут. Пострадавшим, не нуждавшимся в госпитализации, было рекомендовано лечение по аналогичной схеме, включая Ферроцин.

Пациентам была проведена повторная консультация токсиколога и невролога в динамике через 53 [51; 55] дня от первичного обращения.

Результаты

На первичном приеме невролога пациенты предъявляли жалобы на боль разной локализации (n=29), общую слабость и быструю утомляемость (n=24), нарушение концентрации внимания, ухудшение памяти (n=25), эмоциональные расстройства (n=19), чувствительные нарушения (n=20), головокружение (n=9), нарушение походки (n=7), тремор (n=6), двигательные расстройства (n=5). Не всегда жалобы совпадали с истинной клинической картиной. При объективном осмотре, оценке неврологического статуса чаще были выявлены координаторные (n=22), чувствительные (n=16), двигательные расстройства (n=12), нарушение функции ЧМН (n=12), тремор рук (n=9); рис. 1.

Предъявляли жалобы на боли разной локализации 29 (96,7%) человек. Боль или тяжесть в грудной клетке, усиливающиеся при вдохе, беспокоили 22 (73,33%) пациентов, тянущие спазмы в животе – 19 (63,33%). Боль в спине на разных уровнях отмечали 11 (36,67%) человек в виде люмбагии (n=9) и цервикагии (n=2). Содержание таллия в биологических средах пациентов с жалобами на боль в двух и более областях туловища (грудная клетка, живот, разные отделы спины) было выше, чем у пациентов, которые отмечали только дискомфорт или у которых симптомы отсутствовали, концентрация таллия в крови составила 5,8 [2,1; 13,02] мкг/л против 2,2 [0,85; 4,3] мкг/л, в моче – 43,43 [15,12; 84,82] мкг/л против 21,94 [5,59; 84,82] мкг/л соответственно (p<0,05); рис. 2, 3.

Боль в ногах беспокоила 23 (76,67%) пациентов, из них 7 человек локализовали боль преимущественно в бедрах. Содержание таллия в биологических средах пациентов с болью в ногах также было выше, чем у пациентов без боли: концентрация таллия в крови составила 3,94 [1,95; 10,19] мкг/л против 2,3 [0,43; 10,87] мкг/л соответственно, в моче – 39,8 [16,02; 67,26] мкг/л против 12,04 [4,15; 53,9] мкг/л соответственно ($p < 0,05$). У 1/3 пациентов боль в ногах сочеталась с болью в руках.

На головную боль (ГБ) предъявляли жалобы 10 (33,33%) пациентов. Статистически значимых различий в концентрации таллия в биологических средах в зависимости от наличия ГБ не выявлено. У пациентов без ГБ концентрация таллия в крови составила 3,71 [1,88; 9,31] мкг/л, в моче – 39, 53 [6,81; 97,46] мкг/л, в группе с ГБ в крови – 2,99 [1,63; 11] мкг/л, в моче – 29,46 [18,53; 46,49] мкг/л. Однако у 9 из 10 пациентов с жалобами на ГБ выявлены изменения в эмоциональной сфере в виде снижения настроения, раздражительности, плаксивости, эмоциональной лабильности, нарушений сна, а без ГБ – только у 1/2 пострадавших. Зависимость частоты случаев ГБ от наличия изменений в эмоциональной сфере статистически значима (критерий χ^2 Пирсона 4,59, $p = 0,03$).

Необходимо учитывать факт, что все пациенты после отравления общались друг с другом и способствовали индуцированию отрицательных эмоций. Пострадавшие сообщали, что коллектив находится в эмоционально тяжелой обстановке массового заболевания. Всего изменения эмоционального фона зарегистрированы у 19 (63,33%) пациентов в виде снижения настроения ($n = 14$), раздражительности, плаксивости ($n = 5$), эмоциональной лабильности ($n = 3$), нарушений сна ($n = 6$). Статистически значимых различий по уровню содержания таллия в биологических средах между пациентами со стабильным настроением и эмоциональными расстройствами не было выявлено, уровень таллия в крови составил 4,7 [2,25; 21,7] мкг/л и 2,33 [1,39; 8,05] мкг/л соответственно, в моче – 45,2 [34,72; 88,45] мкг/л и 21,94 [7,61; 57,38] мкг/л соответственно. Однако следует отметить, что до отравления типы реагирования и способы адаптации нервной системы пострадавших отличались, поэтому проводить сопоставление изменения эмоционального фона с уровнем таллия было бы некорректно.

Общая слабость, быстрая утомляемость, выраженное снижение трудоспособности беспокоили 24 (80%) пострадавших. Люди, обратившиеся за медицинской помощью в связи с отравлением, имели высшее образование, являлись квалифицированными юристами, экономистами, бухгалтерами. Пострадавшие отметили, что у них появились трудности в привычной работе с документами, стало сложно сосредоточиться на текущих задачах, нарушилась концентрация внимания ($n = 24$). Пациенты предъявляли жалобы на снижение памяти, преимущественно краткосрочной ($n = 7$). Нарушение когнитивных функций зарегистрировано у 25 (83,33%) пациентов, содержание таллия в биологических средах было несколько выше, чем у остальных пациентов, и составило в крови – 3,9 [1,8; 12,07] мкг/л против 2,09 [0,46; 7,8] мкг/л соответственно, в моче – 39,8 [12,84; 68,48] мкг/л против 24,89 [5,5; 34,03] мкг/л соответственно.

Таким образом, пострадавшие отмечали у себя изменение эмоционального фона и невротические реакции, связанные с психической травматизацией, повышенную физическую и умственную утомляемость. Данные факторы в сочетании с клиническими проявлениями отравления могут быть охарактеризованы как астенический синдром [31]. Астения является состоянием нервно-психической и физической слабости. Клинически астенический синдром проявляется общей слабостью, повышенной утомляемостью, ослаблением или утратой способности к продолжительному физическому или умственному напряжению, эмоциональной лабильностью, нарушениями сна в сочетании с дневной сонли-

Рис. 1. Частота встречаемости различных жалоб и выявленных неврологических симптомов по данным объективного осмотра у пациентов с отравлением таллием.

Fig. 1. Incidence of various complaints and detected neurological symptoms according to physical examination in patients with thallium poisoning.

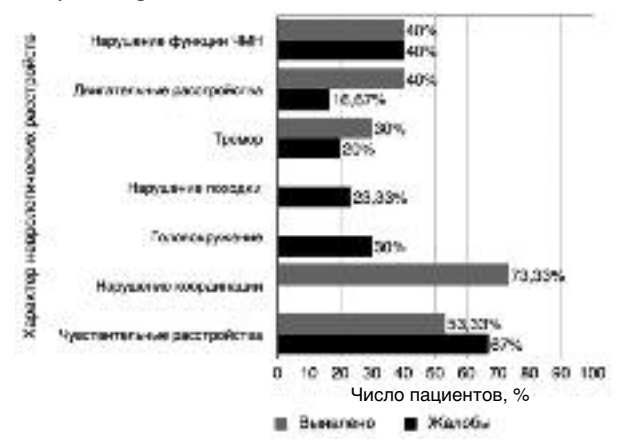


Рис. 2. Концентрация таллия в крови у пациентов с наличием неврологической симптоматики.

Fig. 2. Thallium concentration in serum of patients with neurological symptoms.

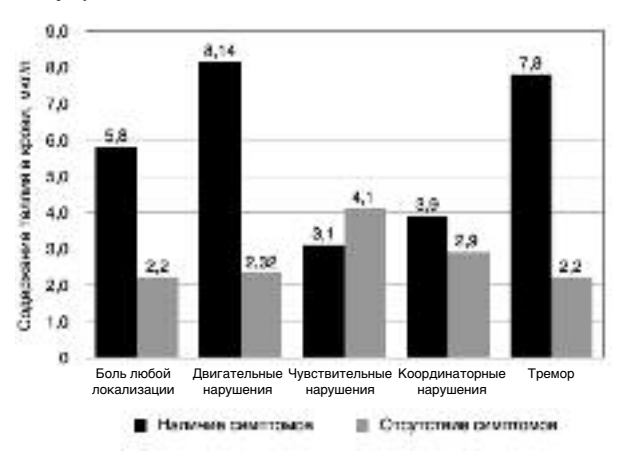
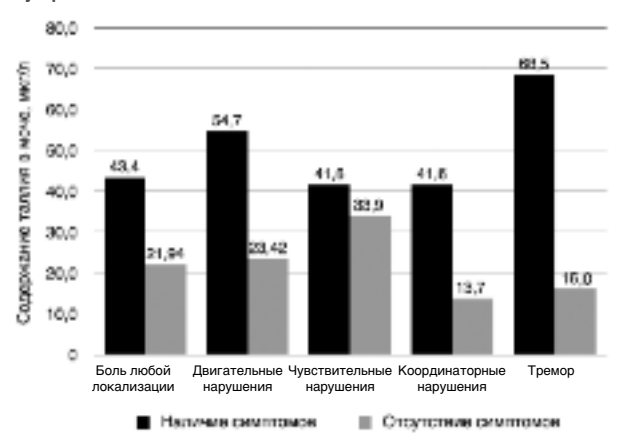


Рис. 3. Концентрация таллия в моче у пациентов с наличием неврологической симптоматики.

Fig. 3. Thallium concentration in urine of patients with neurological symptoms.



востью, снижением памяти, концентрации внимания. Симптомы астении могут варьировать в зависимости от формы и/или стадии патологического процесса, реактивного состояния, возраста и т.д. Астенический синдром можно рассматривать как патологически измененную реакцию адаптации нервной системы в ответ на физические и психи-

ческие перегрузки, интоксикации и т.д. [30, 31]. В данном случае общую слабость, когнитивные и эмоциональные расстройства у пострадавших в результате отравления таллием мы трактовали как астенический синдром, который был зарегистрирован у 28 (93,33%) пациентов.

Кроме общей слабости субъективное ощущение снижения силы мышц в ногах и/или руках отметили 5 пострадавших. Больные с жалобами на слабость мышц в конечностях имели большую концентрацию таллия в биологических средах в сравнении с пациентами, предъявляющими жалобы только на общую слабость, и с пациентами, чьи двигательные расстройства не беспокоили. Концентрация таллия в крови составила 6,11 [3,94; 13,7] мкг/л против 2,3 [1,69; 10,19] мкг/л и 2,58 [0,42; 5,53] мкг/л соответственно, в моче – 66,03 [43,43; 68,48] мкг/л против 24,89 [10,57; 61,36] мкг/л и 20,57 [3,48; 48,5] мкг/л соответственно. По данным объективной оценки неврологического статуса поражение двигательной сферы было выявлено у 12 (40%) пациентов, из них у 8 пострадавших отмечался нижний периферический парез различной степени выраженности, у 4 – снижение сухожильных рефлексов без снижения силы мышц. Концентрация таллия в биологических средах была выше в группе пациентов с парезом и составила в крови 8,14 [3,05; 14,66] мкг/л против 2,32 [1,63; 7,3] мкг/л, в моче – 54,73 [30,97; 79,41] мкг/л против 23,42 [9,44; 45,45] мкг/л соответственно; $p < 0,05$ (см. рис. 2, 3). У пациентов со снижением сухожильных рефлексов без снижения силы мышц концентрация яда была на уровне промежуточного значения: в крови – 4,16 [1,87; 6,66] мкг/л, в моче – 56,84 [35,63; 83,36] мкг/л. Электронейромиография по месту жительства была выполнена только 8 пациентам, у 3 (37,5%) из них зарегистрировано аксональное поражение нервных волокон, у 3 (37,5%) – демиелинизирующее. Данные исследования соответствовали клиническим проявлениям полинейропатии, а уровень таллия составил в крови 10,32 [5,03; 13,36] мкг/л, в моче – 80,84 [49,08; 104,91] мкг/л. Клиническое отсутствие полинейропатии у двух пострадавших было подтверждено данными электронейромиографии, также не выявившими признаков полинейропатии.

Жалобы на расстройства чувствительности предъявляли 20 человек, преимущественно в виде онемения и/или болезненных парестезий рук (13 пациентов) и/или ног (13 пациентов). Двух женщин беспокоило онемение кожи головы в сочетании с алопецией. По данным объективной оценки неврологического статуса чувствительные расстройства различной степени выраженности были выявлены у 16 пациентов. Гипестезии в руках зарегистрированы у 11 пациентов, в ногах – у 13, преимущественно по полиневритическому типу. У пострадавших с чувствительными расстройствами содержание таллия в крови было несколько ниже и составило 3,05 [0,78; 5,64] мкг/л против 4,90 [2,14; 11] мкг/л соответственно, а в моче было выше и составило 41,62 [5,64; 69,86] мкг/л против 33,92 [18,53; 51,78] мкг/л соответственно (см. рис. 2, 3). Однако при рассмотрении чувствительной сферы можно говорить только о тенденциях.

Расстройства координаторной сферы зарегистрированы у 22 (73,33%) пациентов и включали головокружение ($n=9$), динамическую ($n=19$) и статическую ($n=12$) атаксию. Статическая атаксия наблюдалась только у лиц с динамической атаксией. Содержание таллия в биологических средах было выше у пациентов с координаторными нарушениями в сравнении с остальными пациентами и составило в крови 3,92 [1,87; 12,27] мкг/л против 2,9 [0,83; 4,98] мкг/л соответственно, в моче – 41,62 [18,53; 72,62] мкг/л против 13,74 [7,95; 39,92] мкг/л соответственно; $p < 0,05$ (см. рис. 2, 3). А именно содержание таллия в биологических средах было выше у пациентов с динамической атаксией и составило в крови 3,9 [1,95; 10,32] мкг/л против 2,9 [0,83; 7,37] мкг/л соответственно, в моче – 39,8 [19,67; 82,06] мкг/л против

14,64 [7,6; 50,76] мкг/л соответственно. У пациентов с головокружением и без не наблюдалось статистически значимых различий по уровню таллия, который составил в крови 3,9 [2,1; 12,07] мкг/л против 3,48 [0,87; 8,3] мкг/л соответственно, в моче – 34,03 [24,89; 48,72] мкг/л против 35,63 [6,92; 95,64] мкг/л соответственно.

Нарушение походки разной степени выраженности выявлено у 7 пациентов. У 2 пострадавших шаткость при ходьбе была связана с эпизодами головокружения системного характера. У 4 пациентов нарушение походки объяснялось нижним дистальным парапарезом со снижением силы мышц до 4 баллов, кроме того, у 2 из них выявлены признаки статической и динамической атаксии. Один пациент с наиболее тяжелым поражением (уровень таллия на 3-й месяц заболевания составил в крови 17,55 мкг/л и в моче 95,64 мкг/л) и нижним парапарезом со снижением силы мышц до 2 баллов не мог самостоятельно передвигаться.

При объективной оценке неврологического статуса у 9 (30%) человек был выявлен постуральный тремор пальцев рук, концентрация таллия в биологических средах у данной группы была значимо выше в сравнении с 18 (60%) пациентами, у которых субъективно и объективно тремор отсутствовал. Показатели таллия крови составили 7,8 [2,3; 12,34] мкг/л против 2,22 [0,75; 5,43] мкг/л соответственно, показатели мочи – 68,48 [33,8; 108] мкг/л против 16 [6,6; 47,39] мкг/л соответственно; $p < 0,05$ (см. рис. 2, 3). Три (10%) пациента предъявляли жалобы на тремор рук, однако при объективном осмотре расстройства не было подтверждено, концентрация таллия в крови составила 3,9 [3,05; 13,95] мкг/л, в моче – 45,2 [42,5; 59,6] мкг/л. Возможно, у пациентов наблюдался регресс симптомов с сохраняющимся ощущением дрожи в руках.

Жалобы на расстройство со стороны органов зрения предъявляли 12 (40%) пациентов в виде снижения остроты зрения ($n=10$), диплопии ($n=3$), светобоязни ($n=2$), а также боли и чувства давления на глазные яблоки ($n=2$). О снижении слуха сообщили 2 пациента. Пострадавшие отмечали нестабильность артериального давления и сердечного ритма ($n=6$), потливость ($n=2$), снижение массы тела ($n=2$). Нарушения менструального цикла беспокоили 13 пациенток. Ярким симптомом являлась алопеция ($n=9$), которая развилась в среднем на 17–23-й день от момента возможного отравления и послужила поводом обращения за медицинской помощью.

У госпитализированных пациентов после проведенного комплекса терапии концентрация таллия в плазме крови варьировала от 1,58 до 9,09 мкг/л, снижение было отмечено в среднем в 3,95 раза, или на 69,3%. Концентрация таллия в моче варьировала от 9,33 до 59,81 мкг/л, снижение – в 6,2 раза (84%). При выписке на амбулаторное лечение пациенты отмечали субъективное улучшение самочувствия. Амбулаторные пациенты при повторном осмотре также отмечали постепенное и стойкое улучшение состояния. Объективно сохранялись остаточные явления двигательных, чувствительных, координаторных, эмоциональных и когнитивных расстройств. Чувствительные расстройства по полиневритическому типу преобразовывались в мононейропатии с явлениями болезненной парестезии. Некоторые пациенты сообщали о регрессе тремора, однако были пациенты с его нарастанием. Пациенты сообщали о регрессе болевого синдрома, частичном улучшении зрения, нормализации менструального цикла, уменьшении интенсивности выпадения волос.

Обсуждение

В мировой литературе описаны немногочисленные клинические случаи бытовых или криминальных отравлений таллием [7–11], по единичным прецедентам сложно составить единое представление об особенностях поражения, поскольку пациенты не сопоставимы по возрасту, пути поступ-

Характеристика случаев отравления таллием, по данным литературы Characteristics of thallium poisoning reported in literature							
	Случай №1 [11]	Случай №2 [9]	Случай №3 [24]	Случай №4 [24]	Случай №5 [8]	Случай №6 [10]	Случай №7 [7]
Страна	Индия	Россия	Россия (Москва)	Россия (Ярославль)	Ирак	США	Япония
Год	2002	2005	2006	2007	2008	2013	2016
Число пострадавших	1	1	8	14	10	1	1
Пол	Мужской	Мужской	Мужской, женский	Мужской, женский	Мужской, женский	Мужской	Женский
Возраст, лет	42	37	19–66	Неоднородная группа	Неоднородная группа	36	23
Срок заболевания	3 дня	2 мес	24 ч	Месяцы	8 ч	45 мин	7 дней
Путь поступления	Неизвестно	Неизвестно	Ингаляционный и перкутанный контакт с неизвестным порошкообразным веществом	Добавления в пищу сульфата таллия в виде порошка	Употребляли торты	Проглотил родентицид	Неизвестно
Цель	Несчастный случай	Неизвестно	На производстве	Криминальная	Бытовая	Суицидальная	Криминальная
Дебют заболевания	Вялый тетрапарез, парестезии	Тяжелая аксональная полирадикулонейропатия восходящего типа, энцефалопатия смешанного генеза	Боли в эпигастриальной области, выраженная слабость	Гастроэнтерологические, кардиологические симптомы, полинейропатия	Гастроэнтерологические, неврологические, офтальмологические симптомы, кожная сыпь, тяжесть, боль в груди при глубоком вдохе	Острая боль в животе, рвота	Усталость, необъяснимая мышечная боль преимущественно в бедрах
Основные симптомы	Офтальмоплегия, нистагм, тремор шеи, алопеция	Неврологические расстройства, гепатонейропатия, алопеция, ИВЛ	Болевые ощущения и парестезии в нижних конечностях, боли в суставах, мышцах грудной клетки, алопеция (n=5)	На 10–12-е сутки у некоторых больных алопеция	Гастроэнтерологические, неврологические, офтальмологические симптомы, кожная сыпь, тяжесть, боль в груди при глубоком вдохе	Почечная недостаточность, гипотония, ИВЛ	Онемение стоп и голеней, тошнота, боль в животе, алопеция
Уровень таллия в дебюте	Неизвестно	Неизвестно	Моча: отравление тяжелое (n=2) – 892–2440 мкг/л, среднее (n=3) – 324–1690 мкг/л, легкое (n=3) – 0–46 мкг/л	Неизвестно	Кровь – 323,5 мкг/л, моча – 1,959 мкг/л	Неизвестно	Неизвестно
Уровень таллия в динамике	–	Кровь – 150 мкг/л, моча – 460 мкг/л	18–21-й день – снижение уровня таллия в моче на 8,6–89,6%	У выживших: кровь – 23–270 мкг/л	Кровь – 10,5 мкг/л, моча – 79 мкг/л	Кровь – 5369 мкг/л, моча – >2000 мкг/л	Кровь – 223 мкг/л, моча – 351 мкг/л
Летальный исход	0	1	0	6	3	1	0

Примечание. ИВЛ – пациенты, нуждающиеся в искусственной вентиляции легких.

ления яда в организм, сроку и тяжести отравления, уровню таллия в биологических средах, который крайне высокий (см. таблицу). Кроме того, в патологический процесс вовлекается несколько систем, ранние симптомы неспецифичны, а характерные признаки появляются поздно [12].

По данным литературы, первые симптомы острого отравления включают лихорадку, желудочно-кишечные расстройства и неврологические симптомы разной степени выраженности. Желудочно-кишечные расстройства сохраняются определенный период. Постепенно развиваются трофические изменения кожи, появляются высыпания, могут быть стоматиты. Ведущими в картине отравления являются неврологические симптомы в виде чувствительных расстройств – болезненных парестезий пальцев рук и стоп, гиперестезий в основном в области подошвы стоп, координаторных расстройств – атаксии, нарушения функции черепных нервов (характерна оптическая нейропатия), тремора и т.д. Описана картина полиневритов и эн-

цефалопатии [12–17]. На 8–20-й день заболевания появляется алопеция, которая сопровождается изменениями кожи – коричневая пигментация, отложение темного пигмента в коже, окружающей волосяную луковицу, сыпь на коже, лишаеподобный дерматит, ломкость и поперечная исчерченность ногтей [9, 12, 13, 18, 19].

Таким образом, по данным литературы, острые отравления таллием в первую очередь проявляются неврологическими, желудочно-кишечными и дерматологическими симптомами. Клиническая картина представлена неспецифическими неврологическими симптомами, однако частота встречаемости каждого из них неизвестна. Выраженность симптомов в зависимости от концентрации не изучена. Описаны случаи только с очень высокими концентрациями токсиканта в биологических средах. Высказывается мнение, что любая необъяснимая периферическая нейропатия, особенно в сочетании с алопецией, должна вызывать подозрение на интоксикацию таллием. Пациентам с

предположением отравления таллием после консилиума с токсикологом следует начать лечение, включающее мероприятия общего характера, принятые при отравлении металлами: антидот широкого спектра дитиопротанолсульфонат натрия, форсированный диурез, симптоматическую терапию до лабораторного подтверждения, которое даст основание провести коррекцию методов детоксикации, антидотной, симптоматической терапии [20]. Окончательный клинический диагноз отравления таллием может быть установлен только при выявлении повышенного уровня таллия в крови, моче, волосах, фекалиях, слюне [21].

Из всех значимых симптомов именно неврологические расстройства преобладают и имеют тенденцию к прогрессу, даже несмотря на снижение уровня таллия в крови [22]. Если через 1–2 мес выпадение волос обычно завершается, то нарушения функции нервной системы сохраняются длительный период [23]. Повышенное содержание таллия в крови и моче сохраняется достаточно долго, поэтому именно они являются информативным биоматериалом для диагностики этого отравления [21]. Причем более целесообразным и достоверным является определение концентрации таллия именно в суточной моче [24]. Определение таллия в волосах также является информативным методом, но только в случае правильного забора материала. Таллий не распределяется по волосу равномерно, он будет локализован на определенном участке по мере роста волоса. Считается, что рост волоса происходит со скоростью 1 см в месяц, поэтому можно рассчитать срок отравления [4]. Однако неизвестно, какой период таллий может оставаться в организме и зависит ли этот срок от изначальной концентрации, как данный фактор отражается на динамике неврологической симптоматики, какие симптомы регрессируют в первую очередь, а какие сохраняются длительно и на какой период.

На настоящее время в НИИ СП им Н.В.Склифосовского проведено самое крупное исследование по изучению последствий острого отравления таллием, где пациенты сопоставимы по возрасту, пути поступления яда в организм, сроку и тяжести отравления, уровню таллия в биологических средах. Все пациенты осмотрены неврологом, подробно изучен неврологический статус, показаны частота встречаемости каждого симптома отравления и выраженность симптомов, т.е. проведена токсиметрическая оценка клинической картины.

Необходимо акцентировать внимание на том, что пациенты обращались в токсикологический центр с уже выполненным по месту жительства анализом содержания таллия в волосах. При наличии ярких клинических симптомов отравления результаты исследования были отрицательные. Необходимо уточнить, что анализ на содержание таллия при остром отравлении целесообразно проводить в крови и моче, а в волосах – не ранее чем через неделю и правильно собирать материал.

Пострадавшие с отравлением таллием в дебюте заболевания предъявляли жалобы на боли в мышцах разной локализации и интенсивности. Особенно распространены были жалобы на боль в грудной клетке, усиливающуюся при вдохе, боль в ногах, преимущественно в бедрах. Более 80% пострадавших сообщали о внезапно развившейся необъяснимой общей слабости и быстрой утомляемости в сочетании с нарушением концентрации внимания, ухудшением памяти. Эмоциональные расстройства до невротических реакций отмечали у себя 2/3 пациентов. У 67% пациентов выявлены чувствительные расстройства по полиневритическому типу в виде гипестезий и/или болезненных парестезий. Головокружение беспокоило каждого 3-го пациента. Стоит учитывать, что жалобы пациента не всегда совпадают с данными объективного осмотра. Если жалобы на шаткость, нарушение походки предъявляли только 1/4 пострадавших, то при оценке неврологического статуса координаторные расстройства в виде динамической и статической атаксии вы-

явлены у 3/4 пациентов. Если слабость определенной группы мышц отмечали не более 20% пациентов, то объективно двигательные расстройства в виде периферических парезов разной степени выраженности (чаще нижнего парапареза) регистрировались у каждого 2-го пациента. Если жалобы на дрожь в руках предъявляли только 20% пациентов, то у каждого 3-го пациента объективно регистрировался постуральный тремор пальцев рук. Более чем у 1/3 пациентов объективно выявлено нарушение функции ЧМН (преимущественно II пары). Алопеция у группы пациентов развилась на 17–23-й день заболевания. При динамическом наблюдении установлено, что в первую очередь начинают регрессировать двигательные и координаторные расстройства. Чувствительные расстройства изменяются из полиневритических в мононейропатии. Длительно сохраняются тремор (иногда даже усиливается), а также эмоциональные, когнитивные расстройства, астенический синдром.

Обоснована необходимость создания протокола (алгоритма) ведения пострадавших после отравления таллием с четким определением круга специалистов (невролога – в обязательном порядке) и перечня лабораторно-инструментальной диагностики (в том числе электромиографии и электромиографии), создания рекомендаций по диагностике и коррекции неврологических расстройств. Особое внимание необходимо уделить когнитивным и эмоциональным расстройствам у пациентов с отравлением таллием. Пострадавшим целесообразно назначение психологической реабилитации после отравления. В литературе нет данных катамнеза пострадавших с отравлением таллием. Открыт вопрос обратимости явлений и сроков возможной нетрудоспособности пациента. Исследование продолжается по настоящее время, планируется поддерживать связь невролога с пациентами до полного регресса неврологических расстройств.

Выводы

1. Сочетание или комбинация таких симптомов, как алопеция, боль мышечного характера разной локализации (преимущественно в грудной клетке, в проксимальных отделах ног), периферический пара- или тетрапарез, расстройства чувствительности по полиневритическому типу в виде болезненных парестезий и гипестезий с дальнейшей трансформацией в мононейропатии, нарушение координации в виде статической и динамической атаксии, постуральный тремор, должны вызывать подозрение на интоксикацию таллием.
2. Информативным диагностическим тестом при остром отравлении таллием является определение металла в крови и моче. Определение концентрации таллия в волосах проводится отсроченно и помогает установить срок отравления.
3. При отравлении таллием боль, двигательные и координаторные расстройства регрессируют в первую очередь, а тремор, чувствительные когнитивные и эмоциональные нарушения сохраняются более продолжительно. Полиневритические со временем трансформируются в мононейропатии, а тремор может усиливаться.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Galván-Arzate S, Santamaría A. Thallium toxicity. *Toxicol Lett* 1998; 99 (1): 1–13.
2. Osorio-Rico L, Santamaría A, Galván-Arzate S. Thallium Toxicity: General Issues, Neurological Symptoms, and Neurotoxic Mechanisms. *Adv Neurobiol* 2017; 18: 345–53.
3. Rodríguez-Mercado JJ, Altamirano-Lozano MA. Genetic toxicology of thallium: A review. *Drug Chem Toxicol* 2013; 36 (3):369–83.
4. Определение химических элементов в биологических средах и препаратах методами атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой и масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой. М.: Минздрав России, 2003.

- [Opređenje khimicheskikh elementov v biologicheskikh sredakh i preparatakh metodami atomno-emissionnoi spektrometrii s induktivno svyazannoi plazmoi i mass-spektrometrii s induktivno svyazannoi plazmoi. Moscow: Minzdrav Rossii, 2003 (in Russian).]
5. Арустамян О.М., Ткачишин В.С. Отравление таллием и его соединениями. Медицина неотложных состояний. 2015; 5 (68): 11–6. [Arustamian O.M., Tkachishin V.S. Otravlenie talliem i ego soedineniyami. Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy. 2015; 5 (68): 11–6 (in Russian).]
 6. Завалий Л.Б., Симонова А.Ю., Потсхверия М.М. и др. Диагностика и лечение отравления таллием. Токсикологический вестник. 2018; 5 (152): 9–15. [Zavaliy L.B., Simonova A.Yu., Potshveriya M.M. et al. Diagnostika i lechenie otravleniya talliem. Toksikologicheskii vestnik. 2018; 5 (152): 9–15 (in Russian).]
 7. Yumoto T, Tsukahara K, Naito H et al. A successfully treated case of criminal thallium poisoning. J Clin Diag Res 2017; 11 (4): OD01–OD02.
 8. Al Hammouri F, Darwazeh G, Said A, Ghosh RA. Acute Thallium Poisoning: Series of Ten Cases. J Med Toxicol 2011; 7 (4): 306–11.
 9. Лужников Е.А., Суходолова Г.Н. Острые отравления у взрослых и детей: руководство по диагностике и лечению. М.: Эксмо, 2009. [Luzhnikov E.A., Sukhodolova G.N. Ostrye otravleniya u vzroslykh i detei: rukovodstvo po diagnostike i lecheniu. Moscow: Eksmo, 2009 (in Russian).]
 10. Riyaz R, Pandalai SL, Schwartz M, Kazzi ZN. A fatal case of thallium toxicity: challenges in management. J Med Toxicol 2013; 9 (1): 75–80.
 11. Misra UK, Kalita J, Yadav RK, Ranjan P. Thallium poisoning: emphasis on early. Postgrad Med J 2003; 79: 103–5.
 12. Saddique A, Peterson CD. Thallium poisoning: a review. Vet Hum Toxicol 1983; 25: 16–22.
 13. Бонитенко Ю.Ю., Никифоров А.М. Чрезвычайные ситуации химической природы. СПб.: Гиппократ, 2004. [Bonitenko Yu.Yu., Nikiforov A.M. Chrezvychaynye situatsii khimicheskoi prirody. Saint Petersburg: Gipokrat, 2004 (in Russian).]
 14. Villanueva E, Hernandez-Cueto C, Lachina E et al. Poisoning by Thallium. A study of five cases. Drug Saf 1990; 5 (5): 384–9.
 15. Воробьев Н.В. Клинико-патогенетические особенности острых отравлений таллием. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2003. [Vorob'ev N.V. Kliniko-patogeneticheskie osobennosti ostrykh otravlenii talliem. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Saint Petersburg, 2003 (in Russian).]
 16. Эленхорн М.Дж. Медицинская токсикология: диагностика и лечение отравлений у человека. Т. 2. М.: Медицина, 2003; с. 676–7. [Ellenkhorn M.Dzh. Meditsinskaya toksikologiya: diagnostika i lechenie otravlenii u cheloveka. T. 2. Moscow: Meditsina, 2003; s. 676–7 (in Russian).]
 17. Tsai YT, Huang CC, Kuo HC et al. Central nervous system effects in acute thallium poisoning. Neurotoxicology 2006; 27 (2): 291–5.
 18. Чухловина М.Л. Медико-гигиенические аспекты нейротоксичности таллия. Гигиена и санитария. 1999; 4: 38–9. [Chukhlovina M.L. Mediko-gigienicheskie aspekty neurotoksichnosti tallia. Gigiena i sanitariya. 1999; 4: 38–9 (in Russian).]
 19. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека (этиология, классификация, органопатология). М.: Медицина, 1991. [Avtsyn A.P., Zhavoronkov A.A., Rish M.A., Strochkova L.S. Mikroelementozy cheloveka (etiologiya, klassifikatsiya, organopatologiya). Moscow: Meditsina, 1991 (in Russian).]
 20. Hazardous Substances Data Bank/ Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); Thallium, Elemental; Hazardous Substances Databank Number: 4496. <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/a?dbs+hsdb;@term+@DOCNO+4496>
 21. Лузанова И.С. Разработка и оптимизация методик определения s-, p-, d-элементов в биоматериалах при химико-токсикологических и медико-криминальных исследованиях. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М., 2008. [Luzanova I.S. Razrabotka i optimizatsiya metodik opredeleniya s-, p-, d-elementov v biomaterialakh pri khimiko-toksikologicheskikh i mediko-kriminalnykh issledovaniyakh. Avtoref. dis. ... kand. biol. nauk. Moscow, 2008 (in Russian).]
 22. Свѣтко Р, Свѣтко І, Павлица М. Thallium toxicity in humans. Arh Hig Rada Toksikol 2010; 61 (1): 111–9.
 23. Ливанов Г.А. Особенности ранней диагностики и лечение острых отравлений соединениями таллия. Общая реаниматология. 2013; 3: 35–40. [Livanov G.A. Osobennosti rannei diagnostiki i lechenie ostrykh otravlenii soedineniyami tallia. Obshchaya reanimatologiya. 2013; 3: 35–40 (in Russian).]
 24. Отравление соединениями таллия (клиника, диагностика, лечение). Методические рекомендации №44-10. ФМБА. Moscow, 2010. [Otravlenie soedineniyami tallia (klinika, diagnostika, lechenie). Metodicheskie rekomendatsii №44-10. FMBA. Moscow, 2010 (in Russian).]
 25. Del Carmen Puga Molina L, Verstraeten SV. Thallium (III)-mediated changes in membrane, physical properties and lipid oxidation affect cardiolipin-cytochrome c interactions. Biochim. Biophys Acta 2008; 1778 (10): 2157–64.
 26. Chia CF, Chen SC, Chen CS et al. Thallium acetate induces C6 glioma cell apoptosis. Ann N Y Acad Sci 2005; 1042: 523–30.
 27. Hultin T, Näslund PH. Effects of thallium (I) on the structure and functions of mammalian ribosomes. Chem Biol Interact 1974; 8 (5): 315–28.
 28. Cavanagh JB. What have we learnt from Graham Frederick Young? Reflections on the mechanism of thallium neurotoxicity. Neuropathol Appl Neurobiol 1991; 17 (1): 3–9.
 29. Лебедев М.А., Палатов С.Ю., Ковров Г.В. Усталость и ее проявления. РМЖ. 2014; 4: 282–7. [Lebedev M.A., Palatov S.Yu., Kovrov G.V. Ustalost' i ee proiavleniya. RMZh. 2014; 4: 282–7 (in Russian).]
 30. Измерение массовых концентраций химических элементов в биосредах (кровь, моча) методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой. Методические указания. Moscow, 2015. [Izmerenie massovykh kontsentratsii khimicheskikh elementov v biosredakh (krov', mocha) metodom mass-spektrometrii s induktivno svyazannoi plazmoi. Metodicheskie ukazaniya. Moscow, 2015 (in Russian).]
 31. Хажиханова Е.В. Особенности поражения нервной системы при остром пероральном отравлении солями таллия. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2006. [Khazhikhanova E.V. Osobennosti porazheniya nervnoi sistemy pri ostrom peroral'nom otravlenii soliyami tallia. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Saint Petersburg, 2006 (in Russian).]
 32. Соловьев Н.Д., Иваненко Н.Б., Иваненко А.А., Кашуро В.А. Определение микроэлементов в биологических жидкостях методом ААС-ЭТА с Зеemanовской коррекцией фона. Вестн. ОГУ. 2011; 15 (134): 127–30. [Solov'ev N.D., Ivanenko N.B., Ivanenko A.A., Kashuro V.A. Opredelenie mikroelementov v biologicheskikh zhidkostyakh metodom AAS-ETA s Zeemanovskoi korrektsiei fona. Vestn. OGU. 2011; 15 (134): 127–30 (in Russian).]
 33. Иваненко А.А., Иваненко Н.Б., Рутковский Г.В. и др. Прямое определение фоновых и токсических содержаний таллия в крови человека методом ААС с ЭТА. Материалы II съезда Российского общества медицинской элементологии. Тверь, 2008; с. 35. [Ivanenko A.A., Ivanenko N.B., Rutkovskii G.V. et al. Priamoe opredelenie fonovykh i toksicheskikh soderzhanii tallia v krovi cheloveka metodom AAS s ETA. Materialy II s'ezda Rossiiskogo obshchestva meditsinskoi elementologii. Tver', 2008; s. 35 (in Russian).]
 34. Gettler AO, Weiss L. Thallium Poisoning. III. Clinical Toxicology of Thallium. Am J Clin Pathol 1943; 13 (8): 422–9.
 35. Шейман Б.С., Проданчук Н.Г., Волошина Н.А. и др. Токсикокинетика таллия и параметры эндотоксемии при острой таллиевой интоксикации. Медицина неотложных состояний. 2014; 4 (59): 52–7. [Sheyman B.S., Prodanchuk N.G., Voloshina N.A. et al. Toksikokinetika tallia i parametry endotoksēmii pri ostryi tallievoi intoksikatsii. Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy. 2014; 4 (59): 52–7 (in Russian).]
 36. Ильяшенко К.К., Белова М.В., Симонова А.Ю. и др. Апоптоз клеток крови у геронтологических больных с острыми отравлениями психофармакологическими препаратами. Журн. им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2017; 6 (3): 210–5. [Il'yashenko K.K., Belova M.V., Simonova A.Yu. et al. Apoptoz kletok krovi u gerontologicheskikh bol'nykh s ostryimi otravleniyami psikhofarmakologicheskimi preparatami. Zhurn. im. N.V. Sklifosovskogo "Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch". 2017; 6 (3): 210–5 (in Russian).]
 37. Zhao G, Ding M, Zhang B et al. Clinical manifestations and management of acute thallium poisoning. Eur Neurol 2008; 60 (6): 292–7.
 38. Cecilia EH, Sandra VV. Tl(I) and Tl(III) activate both mitochondrial and extrinsic pathways of apoptosis in rat pheochromocytoma (PC12) cells. Toxicol Appl Pharmacol 2009; 236 (1): 59–70.
 39. Bragadin M, Toninello A, Bindoli A et al. Thallium induces apoptosis in Jurkat cells. Ann N Y Acad Sci 2003; 1010: 283–91.
 40. Rodríguez-Mercado JJ, Hernández-de la Cruz H, Felipe-Reyes M et al. Evaluation of cytogenetic and DNA damage caused by thallium(I) acetate in human blood cells. Environ Toxicol 2015; 30 (5): 572–80.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Завалий Леся Богдановна – канд. мед. наук, врач-невролог, ст. науч. сотр. ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В.Склифосовского». E-mail: lzav@bk.ru

Петриков Сергей Сергеевич – проф. РАН, д-р мед. наук, дир. ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В.Склифосовского», зав. каф. анестезиологии, реаниматологии и неотложной медицины ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: PetrikovSS@sklif.mos.ru

Симонова Анастасия Юрьевна – канд. мед. наук, врач-токсиколог, вед. науч. сотр. ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В.Склифосовского», ст. науч. сотр. ФГУ НПЦ. E-mail: simonovatoxy@mail.ru

Потсхверия Михаил Михайлович – канд. мед. наук, зав. отд-нием острых отравлений ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В.Склифосовского», врач-токсиколог ФГУ НПЦ. E-mail: potshkveriya@mail.ru

Остапенко Юрий Николаевич – канд. мед. наук, врач-токсиколог, вед. науч. сотр. ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В.Склифосовского», рук. отд. развития федерального банка по острой химической патологии ФГУ НПЦ. E-mail: rtiac@mail.ru

Гаджиева Марина Гасайниевна – клинический ординатор по направлению «Неврология» ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В.Склифосовского». E-mail: marinag3009@gmail.com

Lesya B. Zavalii – Cand. Sci. (Med.), Senior Res. Officer, neurologist, N.V.Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine. E-mail: lzav@bk.ru

Sergey S. Petrikov – Prof. RAS, D. Sci. (Med.), N.V.Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: PetrikovSS@sklif.mos.ru

Anastasiya Yu. Simonova – Cand. Sci. (Med.), toxicologist, N.V.Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Scientific and Practical Toxicological Center of FMBA of Russia. E-mail: simonovatoxy@mail.ru

Mikhail M. Potshkveriya – Cand. Sci. (Med.), N.V.Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Scientific and Practical Toxicological Center of FMBA of Russia. E-mail: potshkveriya@mail.ru

Yuriy N. Ostapenko – Cand. Sci. (Med.), toxicologist, N.V.Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Scientific and Practical Toxicological Center of FMBA of Russia. E-mail: rtiac@mail.ru

Marina G. Gadzhieva – Clinical Resident, N.V.Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine. E-mail: marinag3009@gmail.com

Влияние ингибиторов протонной помпы на когнитивные функции и риск деменции

О.Д.Остроумова[✉], А.П.Переверзев

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России – ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва, Россия

[✉]ostroumova.olga@mail.ru

Аннотация

Начиная со 2-й половины XX в. во всем мире наблюдается изменение возрастной структуры населения с постоянным увеличением в популяции доли людей пожилого и старческого возраста, что обуславливает актуальность профилактики и лечения большого количества возраст-ассоциированных заболеваний, в том числе неврологических. Одним из возможных факторов риска развития деменции и болезни Альцгеймера является прием ингибиторов протонной помпы (ИПП). Авторами проведен поиск и анализ данных о связи между приемом ИПП и развитием деменции, результат которого представлен в данной статье. Выявлено, что ИПП могут влиять на продукцию β -амилоида, они изменяют активность β -секретазы 1 и γ -секретазы – двух ферментов, отвечающих за деградацию белка-предшественника β -амилоида, что приводит к увеличению образования β -амилоида. Также показано, что развитие когнитивных нарушений при приеме ИПП может быть опосредовано дефицитом витамина B₁₂. На основании полученных данных с целью разработки предложения по снижению риска развития когнитивных нарушений и деменции у пациентов с сопутствующими факторами риска проведен анализ физико-химических свойств различных ИПП, который позволил выделить пантопразол как один из наиболее оптимальных препаратов для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта у пациентов, имеющих высокий риск возникновения/прогрессирования когнитивных нарушений и деменции.

Ключевые слова: ингибиторы протонной помпы, пантопразол, когнитивные нарушения, деменция, болезнь Альцгеймера.

Для цитирования: Остроумова О.Д., Переверзев А.П. Влияние ингибиторов протонной помпы на когнитивные функции и риск деменции. Consilium Medicum. 2019; 21 (2): 31–36. DOI: 10.26442/20751753.2019.2.180171

Review

Influence of proton pump inhibitors on cognitive function and dementia risk

Olga D. Ostroumova[✉], Anton P. Pereverzev

Pirogov Russian National Research Medical University – Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Moscow, Russia

[✉]ostroumova.olga@mail.ru

Abstract

During the last half of the 20th century change of population age structure with constant increase of elderly and senior age population is observed all over the world. It determines the importance of prevention and treatment of great number of age-associated diseases including neurological ones. Proton pump inhibitors (PPI) use is one of possible risk factors for dementia and Alzheimer's disease development. The authors have performed research and data analysis on association of PPI use and dementia development. Acquired results are presented in the article. It has been shown that PPI use may influence β -amyloid production as they change b-secretase 1 and γ -secretase activity – the enzymes responsible for β -amyloid precursor protein degradation, that results in increase of β -amyloid production. It was also demonstrated that cognitive impairment development in PPI use may be mediated by vitamin B₁₂ deficit. Also the authors performed analysis of different PPI physical and chemical properties in order to develop suggestions on cognitive impairment risk decrease in patients with contributing risk factors. The performed analysis allowed to identify pantoprazole as one of the most appropriate medications for gastrointestinal disease treatment in patients with high risk of cognitive impairment and dementia development/progression.

Key words: proton pump inhibitor, pantoprazole, cognitive impairment, dementia, Alzheimer's disease.

For citation: Ostroumova O.D., Pereverzev A.P. Influence of proton pump inhibitors on cognitive function and dementia risk. Consilium Medicum. 2019; 21 (2): 31–36. DOI: 10.26442/20751753.2019.2.180171

Начиная со 2-й половины XX в. во всем мире наблюдается изменение возрастной структуры населения с постоянным увеличением в популяции доли людей пожилого и старческого возраста, что обуславливает актуальность профилактики и лечения большого числа возраст-ассоциированных заболеваний, в том числе неврологических и нервно-психических нарушений [1].

Деменция является одной из ведущих патологий среди заболеваний центральной нервной системы (ЦНС). По данным европейских эпидемиологических исследований, деменция наблюдается у 6–7% людей старше 65 лет [1], а общее число людей с деменцией во всем мире составляет около 24 млн человек, и согласно существующим прогнозам может достигнуть 42 млн в 2020 г. и 81 млн в 2040 г. [3]. Актуальность данной проблемы также обусловлена тем, что при деменции пациент частично или полностью утрачивает свою независимость и самостоятельность, нуждается в постороннем уходе. Это увеличивает финансовую, психологическую нагрузку на бюджет государства и родственников.

Существует несколько причин развития деменции: нейродегенеративные заболевания, сосудистая патология, токсические и дисметаболические энцефалопатии, нейроинфекции и ряд других [1]. Кроме того, имеются свиде-

тельства, указывающие на связь между приемом некоторых лекарственных средств (ЛС) и риском возникновения деменции.

В 2016 г. были опубликованы результаты кросс-секционного исследования, проведенного A.Nevado-Holgado и соавт. [2], по влиянию фармакотерапии различных ЛС на когнитивные функции. В исследование вошли участники биобанка Великобритании в возрасте 37–73 лет при плановом посещении медицинских учреждений в течение 2006–2010 гг. В общей сложности в исследовании приняли участие 502 647 больных, проходивших тестирование когнитивных функций (словесно-числовые рассуждения, память и время реакции), из 21 центра. Для теста словесно-числовых рассуждений участникам было предложено решить как можно больше вопросов с множественным выбором (максимум 13) в течение 2 мин, после чего оценивалось количество правильных ответов. Оценка памяти проводилась с помощью так называемого теста соответствия пар, в котором участники в течение 5 с должны были запомнить 6 пар фигур и их месторасположение, после чего регистрировалось общее количество ошибок, возникающих при сопоставлении. Тест на время реакции проводился путем измерения интервала времени, через который

Таблица 1. Описание наиболее часто встречающихся нежелательных реакций, ассоциированных с приемом ИПП, которые зарегистрированы в международной базе данных нежелательных реакций ВОЗ VigiBase (абсолютное количество сообщений). Дата обращения: 05.11.2018
 Table 1. Characteristics of the most frequent adverse effects associated with proton pump inhibitors use registered in the WHO Programme for International Drug Monitoring VigiBase (absolute number of reports). Presentation date: 05.11.2018

Описание нежелательных реакций	Омепразол (1984–2018 гг.)	Эзомепразол (2000–2018 гг.)	Пантопризол (1996–2018 гг.)	Лансопризол (1993–2018 гг.)	Рабепразол (1999–2018 гг.)
Всего сообщений	82 391	71 299	40 801	36 271	13 841
Общее число пациентов в возрасте 65–74 лет	11 569 (14%)	8350 (12%)	4762 (12%)	4030 (11%)	1759 (13%)
Общее число пациентов в возрасте 75 лет и старше	10 263 (12%)	7694 (11%)	4401 (11%)	3768 (10%)	1401 (10%)
Деменция	67	113	17	8	5
Деменция альцгеймеровского типа	15	102	10	2	1

участник исследования фиксировал идентичные изображения. За результат принимали среднее время реакции 8 испытаний с правильной идентификацией пар совпадений. Авторами оценивалось влияние на когнитивные функции противопаркинсонических, противоэпилептических ЛС, нейролептиков, антидепрессантов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, β -адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов, диуретиков, антиаритмиков, антиагрегантов, антикоагулянтов, H_1 -гистаминоблокаторов, антагонистов лейкотриеновых рецепторов, селективных β_2 -агонистов, м-холиноблокаторов, H_2 -гистаминоблокаторов, ингибиторов протонной помпы (ИПП), а также ЛС, влияющих на моторику желудка, нестероидных противовоспалительных средств, глюкокортикостероидов, ЛС для лечения сахарного диабета 1 и 2-го типа и ряда других [2]. Большинство ЛС (262 из 368) не показало статистически значимого влияния на когнитивные функции, однако у целого ряда ЛС обнаружено негативное влияние на состояние когнитивных функций. Так, на фоне лечения широко назначаемым препаратом из группы ИПП омепразолом обнаружено снижение способности пациентов к словесно-числовым рассуждениям – 0,11 (95% доверительный интервал – ДИ 0,15–0,06), памяти – 0,08 (95% ДИ 0,12–0,04), скорости реакции – 5 (95% ДИ 6–3) по сравнению с пациентами, не принимающими данное ЛС. Другой ИПП – лансопризол также показал негативное влияние на когнитивные функции в тестах словесно-числовых рассуждений и скорости реакции ($p < 0,005$) [2].

Дальнейший анализ открытых информационных источников показал, что прием ИПП помимо снижения когнитивной функции может быть ассоциирован с риском развития деменции (в том числе сосудистой), а также болезни Альцгеймера, особенно у лиц пожилого и старческого возраста [4–16]. В 2013 г. N.Badiola и соавт. [17] впервые показали влияние лансопризола и других ИПП на продукцию β -амилоида, используя клеточные и животные модели. Они предположили, что ИПП изменяют активность β -секретазы 1 и γ -секретазы – двух ферментов, отвечающих за деградацию белка-предшественника β -амилоида, что приводит к увеличению образования β -амилоида [17]. Также было показано, что ИПП могут проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и блокировать АТФ-зависимые вакуольные протонные помпы, что приводит к повышению рН микроглиальных лизосом и снижению деградации β -амилоида за счет микроглиального фагоцитоза [24, 25]. Еще одним патогенетическим механизмом развития деменции на фоне терапии ИПП является накопление в головном мозге олигомеров β -амилоида, формирующих нерастворимые бляшки, которые потенцируют образование цитотоксических провоспалительных цитокинов и активных форм кислорода, что, в свою очередь, опосредованно приводит к нейродегенерации и нарушает функцию головного мозга с преимущественным поражением гиппо-

кампа и ассоциативной части неокортекса за счет нейропластического механизма [4–8, 17, 26].

Полученные экспериментальные сведения особенно актуальны для пациентов пожилого и старческого возраста, длительно принимающих ИПП, ввиду риска развития, прогрессирования болезни Альцгеймера или ухудшения течения ее симптомов.

Более того, развитие когнитивных нарушений может быть также опосредовано дефицитом витамина B_{12} [27–34]. Так, в нескольких работах было показано, что возможными причинами снижения когнитивных функций на фоне нехватки витамина B_{12} являются атрофические изменения коры головного мозга и повреждение белого вещества вследствие демиелинизации [32], нарушения синтеза ДНК и накопление гомоцистеина и/или метилмалоновой кислоты, обладающих нейротоксическим действием [30, 36, 37]. Другими потенциальными причинами возникновения деменции на фоне приема ИПП, по данным литературы, является гипонатриемия или гипомagneмия [9, 10].

В международной базе данных нежелательных реакций Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на 05.11.2018 зарегистрирована целая серия сообщений о случаях деменции, в том числе деменции при болезни Альцгеймера на фоне применения ИПП (табл. 1).

Как видно из табл. 1, максимальное количество сообщений о развитии деменции и, в частности, деменции альцгеймеровского типа, зарегистрировано для омепразола и эзомепразола.

Актуальность проблемы развития деменции на фоне применения ИПП обусловлена также тем фактом, что данная группа препаратов является одной из наиболее часто применяемых в клинической практике. Количество назначений ИПП с 2009 по 2013 г. выросло с 146 до 164 млн [23]. При этом в ряде исследований было показано, что 25–70% пациентов применяют ИПП в несоответствии с имеющимися клиническими рекомендациями, особенно это характерно для пациентов пожилого и старческого возраста [38–43].

В настоящей статье изложены результаты проведенного поиска данных о связи между приемом ИПП и развитием деменции. Найденные материалы структурированы и представлены в статье в соответствии с дизайном исследований: исследования типа случай-контроль, когортные исследования, систематические обзоры и метаанализы.

Исследования типа случай-контроль

A.Herghelegiu и соавт. [11] провели одноцентровое исследование типа случай-контроль, в котором сравнили группу из 74 пациентов в возрасте 65 лет и старше, длительно принимающих ИПП (более 6 мес в год и более 3 последовательных лет), с равной по количеству контрольной группой пациентов, их не принимавших. Критериями исключения были: наличие деменции в анамнезе, гипотиреоз,

хроническое злоупотребление алкоголем, болезнь Паркинсона, терминальное состояние пациента. Ввиду того что возраст является одним из важнейших факторов риска, средний возраст был сопоставим у пациентов контрольной и основной групп. Период наблюдения составил 8 мес. Когнитивный статус оценивался с помощью теста Mini Mental State Examination (MMSE) и теста рисования часов. Максимальное количество баллов в тесте MMSE – 30. Если пациент набирал по тесту 25 баллов и менее, то это могло свидетельствовать о наличии у него деменции. Тест рисования часов – краткий тест, оценивающий внимание, планирование, абстрактное мышление, визуальную память и способность к воспроизведению изображения, оптико-кинестетическую организацию движения. Максимальное количество баллов в тесте рисования часов – 10. Нормальным считался результат 6 баллов и более. Большинство пациентов принимали омега-3 (58,10%). Другими ИПП, которые принимали пациенты, были пантопразол (16,21%), эзомепразол (13,51%), лансопразол (12,16%). Число пациентов с сахарным диабетом и артериальной гипертензией в группе наблюдения и контроля было сопоставимым.

Баллы, которые набирали пациенты группы наблюдения по результатам MMSE (в среднем 29 баллов) и теста рисования часов (в среднем 8 баллов), были статистически значимо ниже ($p=0,004$ и $p=0,02$ соответственно), чем у пациентов группы контроля (27 и 7 баллов соответственно). Статистический анализ по подгруппам не выполнялся ввиду малой выборки.

Таким образом, авторами был сделан вывод о наличии статистически значимой связи между длительным приемом ИПП и повышенным риском развития деменции у пожилых пациентов [11].

В другой работе, выполненной A.Booker и соавт. [12], был получен диаметрально противоположный результат – статистически значимое снижение риска деменции на фоне применения ИПП [12]. Так, авторами было проведено исследование типа случай-контроль, в котором использовались материалы базы данных Disease Analyzer database (IMS Health). Для анализа были взяты данные 11 956 человек в возрасте 70–90 лет с впервые установленным диагнозом деменции (код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра – МКБ-10: сосудистая деменция – F01, деменция неуточненная – F03 или болезнь Альцгеймера – G30) за 4 года (01.2010–12.2014). В качестве контроля отобрано равное число пациентов такого же возраста, пола и типа страховки, получающих лечение у одного терапевта. Исследователи выяснили, что применение ИПП, статинов, антигипертензивных ЛС было ассоциировано со сниженным риском деменции: отношение пределов функций риска (ОПР) 0,94 (95% ДИ 0,90–0,97, $p=0,0008$), 0,96 (95% ДИ 0,91–1,00, $p=0,0458$) и 0,96 (95% ДИ 0,94–0,99, $p=0,0070$) соответственно [12]. Однако данное исследование имеет ряд ограничений. Так, одним из критериев включения пациентов в данное исследование был диагноз деменции, который кодировался в базе данных в соответствии с кодом МКБ. Однако терапевты, которые его выставляли, не всегда могли точно определить тип деменции, и потому многие пациенты имели сразу несколько кодов. Соответственно, оценить влияние факторов риска на различный тип деменции не представлялось возможным. Также авторами исследования не проводился анализ данных нейropsychиатрического исследования и приверженности пациентов назначенной терапии.

Когортные исследования

В.Наенш и соавт. [13] использовали данные долговременного многоцентрового когортного исследования ($n=3327$), в котором пациентов наблюдали на протяжении 72 мес (4 посещения по 18 мес) терапевт и нейропсихолог. Каждому пациенту проводили нейропсихологическое

Таблица 2. Сравнение физико-химических свойств различных ИПП, влияющих на способность их проникновения через ГЭБ [19, 20]				
Table 2. Comparison of physical and chemical profile of different proton pump inhibitors influencing their ability to penetrate the blood-brain barrier [19, 20]				
ИПП	Молекулярная масса, дальтон	Объем распределения, л/кг	Липофильность	Субстрат эффлюксного переносчика
Омепразол	345,416	0,3	LogP=2,23	P-gp
Эзомепразол	345,416	0,22	LogP=0,6	–
Лансопразол	369,361	0,5	LogP=1,9	P-gp
Рабепразол	359,443	н/д	LogP=0,6	–
Пантопразол	383,37	0,15	LogP=0,5	P-gp, BCRP

Примечание: н/д – нет данных, P-gp – р-гликопротеин, BCRP – протеин резистентности рака груди.

тестирование, которое, в соответствии с руководством по диагностике и статистическому учету психических заболеваний IV пересмотра (DSM-IV) и МКБ-10, включало структурированное интервью для диагностики деменции альцгеймеровского типа, мультиинфарктной деменции и деменции иной этиологии (SIDAM). Данный инструмент содержит батарею нейропсихологических тестов, включающую 55-балльную шкалу SIDAM-когнитив (SISCO), в том числе 30-балльный MMSE, базовую активность (шкала SIDAM ADL) и шкалу Natchinski-Rosen. Информация о когнитивном статусе пациентов, которые по какой-то причине были недоступны, заполнялась на основании данных опроса родственников или иных лиц, непосредственно общающихся с пациентом, с использованием структурированной шкалы глобального ухудшения когнитивных функций (Global Deterioration Scale) и подшкал «изменения ежедневной активности» и «изменения привычек» из шкалы деменции Блессда (Blessed Dementia Scale). Также большинству пациентов определяли генотип апополипротеина E4 (ApoE4) [13].

Авторами было выявлено, что пациенты, длительно принимающие ИПП, имеют значительно более высокий риск развития деменции и болезни Альцгеймера в сравнении с лицами, не принимающими ИПП: ОПР 1,38 (95% ДИ 1,04–1,83) – для деменции и ОПР 1,44 (95% ДИ 1,01–2,06) – для болезни Альцгеймера. Другими факторами риска развития деменции были: наличие аллелей ApoE4 (ApoE4), депрессия, сахарный диабет, инсульт и возраст. Пол, уровень образования, полипрагмазия, ишемическая болезнь сердца не оказывали значительного влияния на риск развития деменции. Поправка на прием пациентом другого ЛС, который потенциально может быть ассоциирован с риском развития деменции (например, антихолинэргические ЛС), привела к сопоставимым с изначальными (без поправки) результатам (ОПР 1,36, 95% ДИ 1,03–1,81, $p=0,03$). Сами же антихолинэргические ЛС, как и ожидалось, также повышали риск развития деменции (ОПР 1,65, 95% ДИ 1,23–2,21, $p=0,001$). ИПП также повышали риск развития болезни Альцгеймера (ОПР 1,44, 95% ДИ 1,01–2,06, $p=0,04$) [13].

Сотрудники той же научной группы (W.Gomm и соавт.) провели другое большое (73 679 субъектов в возрасте 75 лет и старше) проспективное когортное исследование. Одним из критериев включения было отсутствие деменции на момент включения в исследование. Диагноз деменции выставлялся на основании наличия в данных о пациенте следующих кодов по МКБ-10: G30, F00, F01, F03, F05.1, G31.1, G31.82, G31.9. Валидированным диагнозом деменции считался, если о нем сообщалось по крайней мере в 2 из 6 кварталах 18-месячного периода времени. Анализ подтипов деменции не проводился. Результаты данной работы также подтвердили выводы о повышенном риске развития деменции у пациентов, принимающих ИПП (ОПР 1,44, 95% ДИ 1,36–1,52, $p<0,001$) [7].

В другом проспективном когортном исследовании, проведенном S.Tai и соавт. [15] с участием лиц азиатской расы

($n=15\ 726$ пациентов), также была выявлена связь между приемом ИПП и риском развития деменции (скорректированное отношение рисков – СОР 1,22, 95% ДИ 1,05–1,42) [15].

Однако S.Gray и соавт. [14] провели проспективное популяционное когортное исследование лиц ($n=3484$) в возрасте 65 лет и старше, в котором показали отсутствие статистически значимой связи между приемом ИПП и риском развития деменции или болезни Альцгеймера. Длительность приема ИПП также не была ассоциирована с повышенным риском развития деменции [14]. В данной работе пациентам каждые 2 года проводился скрининг с помощью инструмента для скрининга когнитивной функции (Cognitive Abilities Screening Instrument, CASI) на предмет деменции (≤ 85 баллов) с последующим расширенным обследованием членами мультидисциплинарной команды в случае положительного результата. В среднем через 7,5 года наблюдения у 827 (23,7%) испытуемых развилась деменция (у 670 возможна или вероятно болезнь Альцгеймера). Прием ИПП не был ассоциирован с повышенным риском деменции ($p=0,66$). Риск развития деменции при применении специфических кумулятивных доз ИПП в сравнении с пациентами, не принимавшими ИПП, оценивался для 365 общих стандартных суточных доз – ОССД (ОПР 0,87, 95% ДИ 0,65–1,18), 1,095 ОССД (ОПР 0,99, ДИ 0,75–1,30) и 1,825 ОССД (ОПР 1,13, ДИ 0,82–1,56), что соответствовало приблизительно 1, 3 и 5 годам ежедневного применения соответственно; СОР для тех же доз составило 0,87 (95% ДИ 0,65–1,18), 0,99 (95% ДИ 0,75–1,30) и 1,13 (95% ДИ 0,82–1,56) соответственно. Сходные результаты были получены и для болезни Альцгеймера ($p=0,77$) [14].

Систематические обзоры и метаанализы

Систематический обзор, проведенный R.Batchelor и соавт. [16], показал, что в 4 из 11 исследований изучалась связь между приемом ИПП и развитием деменции, а в 7 – связь между приемом ИПП и острым нарушением когнитивных функций. В 3 из 4 работ по изучению связи между приемом ИПП и развитием деменции было показано увеличение риска деменции в 1,4 раза (95% ДИ 1,36–1,52, $p<0,001$), в последней – ее отсутствие (ОР деменции на фоне приема ИПП 0,94, 95% ДИ 0,90–0,97, $p=0,0008$). В большинстве других работ, вошедших в систематический обзор, также было выявлено наличие слабой положительной связи. Однако авторами систематического обзора отмечается наличие потенциального конфликта интересов и методологических недостатков (в частности, не учитывалось наличие факторов риска развития деменции). Для уточнения связи между приемом ИПП и деменцией необходимо проведение долгосрочных исследований, которые бы исключали систематические ошибки и необъективность [16].

Все ли ИПП одинаково влияют на когнитивную функцию? Этот вопрос пока не имеет окончательного ответа. Однако негативное влияние некоторых представителей класса ИПП на когнитивные функции связывают с их способностью проникать через ГЭБ [24, 25]. Поэтому одним из

способов снижения риска негативного влияния ИПП на когнитивные функции и снижения риска деменции является применение ИПП, не проникающих через ГЭБ [24, 25].

Способность ЛС проникать через ГЭБ напрямую зависит от объема распределения, липофильности вещества, размера молекулы, а также является ли ЛС субстратом Р-гликопротеина или иного эффлюксного переносчика. В табл. 2 представлены сравнительные характеристики различных ИПП, влияющие на их способность проникать через ГЭБ.

Очевидно, что в силу низкой липофильности ($\text{LogP}=0,5$) наименьшего среди проанализированных ИПП объема распределения ($0,15 \text{ л/кг}$) пантопразол обладает очень малой вероятностью проникновения через ГЭБ. Наличие в ГЭБ Ргр и ВСРР (пантопразол – субстрат данных) препятствует проникновению данного вещества в ЦНС. Эти факты подтверждаются результатами, полученными А. Sigaroudi и соавт. [18], которые измеряли концентрацию пантопразола в цереброспинальной жидкости и плазме крови. Ученые выяснили, что средняя концентрация данного ЛС в цереброспинальной жидкости составила $7,03 \text{ нг/мл}$ (межквартильный диапазон $2,38\text{--}29,0 \text{ нг/мл}$), что составило в среднем $2,22\%$ ($1,58\text{--}4,47\%$) от его концентрации в плазме крови [389 нг/мл (межквартильный диапазон $87,1\text{--}1112 \text{ нг/мл}$)]. Авторами делается вывод о том, что даже те незначительные количества препарата, которые в силу малой молекулярной массы попали в ЦНС, не окажут значительное влияние на продукцию и обмен β -амилоида [18].

Другим возможным способом повышения безопасности применения ИПП у пациентов с деменцией является снижение риска развития нежелательных побочных реакций вследствие потенциальных межлекарственных взаимодействий. Возможно развитие фармакокинетического взаимодействия между ИПП и антидементными ЛС на уровне печеночного метаболизма, которое может привести к изменению концентрации того или иного ЛС в крови, а значит, изменению их эффективности. В данном аспекте также положительно выделяется пантопразол ввиду его незначительного влияния на активность изоферментов CYP1A, 2C, 3A [22].

Таким образом, в силу своих физико-химических свойств пантопразол является одним из наиболее оптимальных препаратов для лечения различных гастропатий и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов, имеющих высокий риск возникновения/прогрессирования когнитивных нарушений и деменции. Среди генериков пантопразола, зарегистрированных на рынке Российской Федерации, можно выделить препарат Нольпаза, производимый АО «КРКА, д.д., Ново место», как один из оптимальных по соотношению цена/качество.

Заключение

Проведенный анализ литературы показал, что, несмотря на достаточно противоречивые данные, имеется потенциальная связь между приемом ИПП и риском развития деменции, который необходимо обязательно учитывать, назначая данную группу ЛС пациентам, имеющим другие факторы риска развития когнитивных нарушений и деменции (например, пожилой и старческой возраст, артериальная гипертония, сахарный диабет и др.). Среди всех ИПП можно выделить пантопразол, который в силу своих физико-химических свойств является одним из наиболее оптимальных препаратов для лечения различных гастропатий и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов, имеющих высокий риск возникновения когнитивных нарушений и деменции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и др. Деменции: руководство для врачей. Изд. 3-е. М.: МЕДпресс-информ, 2011. [Iakhno N.N., Zakharov V.V., Lokshina A.B. et al. Dementsii: rukovodstvo dlia vrachei. Izd. 3-e. Moscow: MEDpress-inform, 2011 (in Russian).]
2. Nevado-Holgado AJ, Kim CH, Winchester L et al. Commonly prescribed drugs associate with cognitive function: a cross-sectional study in UK Biobank. *BMJ Open* 2016; 6 (11): e012177. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-012177
3. Ferri CP, Prince M, Brayne C et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005; 366 (9503): 2112–7. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67889-0
4. Yuan M, Xie X, Cao WF et al. Proton Pump Inhibitors and the Risk of Dementia: is There a Link? *Med Princ Pract* 2018. DOI: 10.1159/000494461
5. Imfeld P, Bodmer M, Jick SS, Meier CR. Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Developing Alzheimer's Disease or Vascular Dementia: A Case-Control Analysis. *Drug Saf* 2018. DOI: 10.1007/s40264-018-0704-9
6. Eusebi LH, Rabitti S, Artesiani ML et al. Proton pump inhibitors: Risks of long-term use. *J Gastroenterol Hepatol* 2017; 32 (7): 1295–1302. DOI: 10.1111/jgh.13737
7. Gomm W, von Holt K, Thome F et al. Association of proton pump inhibitors with risk of dementia: a pharmacoepidemiological claims data analysis. *JAMA Neurol* 2016; 73: 410–16.
8. Ortiz-Guerrero G, Amador-Muñoz D, Calderón-Ospina CA et al. Proton Pump Inhibitors and Dementia: Pathopathological Mechanisms and Clinical Consequences. *Neural Plast* 2018; 2018: 5257285. DOI: 10.1155/2018/5257285
9. Delgado MG, Calleja S, Suarez L, Pascual J. Recurrent confusional episodes associated with hypomagnesaemia due to esomeprazol. *BMJ Case Reports* 2013; article bor2013200501.
10. Pasina L, Zanotta D, Puricelli S, Bonoldi G. Acute neurological symptoms secondary to hypomagnesemia induced by proton pump inhibitors: a case series. *Eur J Clin Pharmacol* 2016; 72 (5): 641–3.
11. Hergehelegiu AM, Prada GI, Nacu R. Prolonged use of proton pump inhibitors and cognitive function in older adults. *Farmacia* 2016; 64 (2): 262–7.
12. Booker A, Jacob L.E, Rapp M et al. Risk factors for dementia diagnosis in German primary care practices. *Int Psychogeriatrics* 2016; 28 (7): 1059–65.
13. Haenisch B, von Holt K, Wiese B et al. Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2015; 265: 419–28.
14. Gray SL, Walker RL, Dublin S et al. Proton Pump Inhibitor Use and Dementia Risk: Prospective Population-Based Study. *J Am Geriatr Soc* 2018; 66 (2): 247–253. DOI: 10.1111/jgs.15073
15. Tai SY, Chien CY, Wu DC et al. Risk of dementia from proton pump inhibitor use in Asian population: a nationwide cohort study in Taiwan. *PLoS One* 2017; 12 (2): e0171006.
16. Batchelor R, Gilmartin JF, Kemp W et al. Dementia, cognitive impairment and proton pump inhibitor therapy: A systematic review. *J Gastroenterol Hepatol* 2017; 32 (8): 1426–35. DOI: 10.1111/jgh.13750
17. Badiola N, Alcalde V, Pujol A et al. The proton-pump inhibitor lansoprazole enhances amyloid beta production. *PLoS One* 2013; 8 (3): e58837. DOI: 10.1371/journal.pone.0058837
18. Sigaroudi A, Stelzer C, Braun T et al. Comparison of pantoprazole concentrations in simultaneous cerebrospinal fluid and serum samples. Conference Paper 16. *Jahreskongress Klinische Pharmakologie*. 2014. Available at: https://www.researchgate.net/publication/267651610_Comparison_of_pantoprazole_concentrations_in_simultaneous_cerebrospinal_fluid_and_serum_samples
19. Государственный реестр лекарственных средств. <http://grls.rosminzdrav.ru> [Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv. <http://grls.rosminzdrav.ru> (in Russian).]
20. База данных лекарственных средств DrugBank. <https://www.drugbank.ca> [Baza dannyykh lekarstvennykh sredstv DrugBank. <https://www.drugbank.ca> (in Russian).]
21. Информационно-вспомогательная система Medscape. <https://reference.medscape.com> [Informatsionno-vspomogatel'naya sistema Medscape. <https://reference.medscape.com> (in Russian).]
22. Dombrower P. Pantoprazole: a new proton-pump inhibitor. *J Pharm Pract* 1999; 12 (6).
23. Akter S, Hassan MR, Shahriar M et al. Cognitive impact after short-term exposure to different proton pump inhibitors: assessment using CANTAB software. *Alzheimers Res Ther* 2015; 7: 79. DOI: 10.1186/s13195-015-0164-8
24. Fallahzadeh MK, Borhani Haghghi A, Namazi MR. Proton pump inhibitors: predisposers to Alzheimer disease? *J Clin Pharm Ther* 2010; 35: 125–6.
25. Majumdar A, Capetillo-Zarate E, Cruz D et al. Degradation of Alzheimer's amyloid fibrils by microglia requires delivery of ClC-7 to lysosomes. *Mol Biol Cell* 2011; 22: 1664–76.
26. Chiarini A, Dal Pra I, Whitfield JF, Armato U. The killing of neurons by β -amyloid peptides, prions, and pro-inflammatory cytokines. *Ital J Anat Embryol* 2006; 111: 221–46.
27. Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *JAMA* 2013; 310: 2435–42.
28. Heidelbaugh JJ. Proton pump inhibitors and risk of vitamin and mineral deficiency: evidence and clinical implications. *Ther Adv Drug Saf* 2013; 4: 125–33.
29. Hammel I, Agarwal R, Manandhar L et al. Effects of long-term proton pump inhibitors on the quantitative levels of vitamin B12: an observational study. *Biol Biomed Rep* 2012; 2: 230–3.
30. O'Leary F, Allman-Farinelli M, Samman S. Vitamin B12 status, cognitive decline and dementia: a systematic review of prospective cohort studies. *Br J Nutr* 2012; 108: 1948–61.

31. Smith AD, Refsum H. Vitamin B12 and cognition in the elderly. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 707S–11.
32. Vogiatzoglou A, Smith AD, Nurk E et al. Cognitive function in an elderly population: interaction between vitamin B12 status, depression, and apolipoprotein E ε4: the Hordaland Homocysteine Study. *Psychosom Med* 2013; 75: 20–9.
33. Wang HX, Wahlin A, Basun H et al. Vitamin B12 and folate in relation to the development of Alzheimer's disease. *Neurology* 2001; 56: 1188–94.
34. Hooshmand B, Solomon A, Kåreholt I et al. Homocysteine and holotranscobalamin and the risk of Alzheimer disease: a longitudinal study. *Neurology* 2010; 75: 1408–14.
35. Smith AD. The worldwide challenge of the dementias: a role for B vitamins and homocysteine? *Food Nutr Bull* 2008; 29: 143–72.
36. Reynolds E. Vitamin B12, folic acid, and the nervous system. *Lancet Neurol* 2006; 5: 949–60.
37. McCracken C, Hudson P, Ellis R, McCaddon A. Methylmalonic acid and cognitive function in the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 1406–11.
38. Forgacs I, Loganayagam A. Overprescribing proton pump inhibitors. *BMJ* 2008; 336: 2–3.
39. Naunton M, Peterson GM, Bleasel MD. Overuse of proton pump inhibitors. *J Clin Pharm Ther* 2000; 25: 333–40.
40. Walker NM, McDonald J. An evaluation of the use of proton pump inhibitors. *Pharm World Sci* 2001; 23: 116–7.
41. Grant K, Al-Adhami N, Tordoff J et al. Continuation of proton pump inhibitors from hospital to community. *Pharm World Sci* 2006; 28: 189–93.
42. Batuwitage BT, Kingham JGC, Morgan NE, Bartlett RL. Inappropriate prescribing of proton pump inhibitors in primary care. *Postgrad Med J* 2007; 83: 66–8.
43. Heidelbaugh JJ, Goldberg KL, Inadomi JM. Magnitude and economic impact of overutilization of antisecretory therapy in the ambulatory care setting. *Am J Manag Care* 2010; 16: e228–34.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. клин. фармакологии и фармакотерапии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова» – ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр». E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Переверзев Антон Павлович – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. клин. фармакологии и фармакотерапии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова» – ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр». E-mail: acchirurg@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7168-3636>

Olga D. Ostroumova – D. Sci. (Med.), Full Prof., Pirogov Russian National Research Medical University – Russian Clinical and Research Center of Gerontology.

E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Anton P. Pereverzev – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University – Russian Clinical and Research Center of Gerontology.

E-mail: acchirurg@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7168-3636>

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.01.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.04.2019

Поиск диагностических корреляций у лиц женского пола с инфарктом головного мозга

В.И.Вечорко, О.А.Шапсигова, О.В.Аверков, Б.В.Силаев, Е.В.Елисеев[✉], Г.Р.Кучава

ГБУЗ «Городская клиническая больница №15 им. О.М.Филатова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия
✉eliseev_evgeniy@mail.ru

Аннотация

Цель. Провести сравнительную оценку клинико-лабораторных и инструментальных показателей в группах молодых женщин (беременных и первых дней родоразрешения) с инфарктом головного мозга.

Материалы и методы. В исследование включены исходно сопоставимые по тяжести состояния 17 беременных и родильницы первых дней после родоразрешения (1-я группа) и 17 небеременных женщин (2-я группа), средний возраст $27,7 \pm 14,4$ года, с инфарктом головного мозга в больших полушариях в острейшем периоде, средней степени тяжести. Пациентки были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии для больных с острым нарушением мозгового кровообращения ГБУЗ «ГКБ №15 им. О.М.Филатова» в период с 2012 по 2017 календарные годы. Проводилась оценка в динамике неврологического статуса по шкале NIH, лабораторный мониторинг анализов артериальной (АК) и венозной крови (ВК).

Результаты. К моменту выписки из стационара у женщин 2 групп отмечена положительная динамика по шкале NIH без достоверных различий в исходе. Получены различия без достоверности в показателях в сопоставимые сроки по уровню парциального давления кислорода ВК локтевой (ЛВ) и яремной вены (ЯВ) в 2 группах на этапе исследования. Отмечено различие показателей pH ВК в ЯВ и ЛВ весь период лечения в стационаре. В ВК ЯВ у пациенток 2 групп уровень pH ВК смещен влево больше, чем в ВК ЛВ. Выявлено различие по уровню лактата в крови ЛВ и ЯВ соответственно. Лактат в ВК ЛВ был ниже, чем в ВК ЯВ, на всем этапе лечения в стационаре пациенток 2 групп. У больных 2 групп показатель гликемии в ВК ЯВ, по сравнению с данными ВК ЛВ, был ниже весь период исследования. На день выписки у пациенток 2 групп отмечено снижение уровня глюкозы в АК и ВК ЛВ. Артериовенозная разность по ВК ЯВ в 2 группах исследования снижалась в динамике от 1-х суток к выписке. Различия в артериовенозной разности ВК ЯВ и ЛВ, а также артериовенозной разности по ВК ЯВ были выше у пациенток 2 групп исследования весь период наблюдения.

Заключение. В ходе проведенного исследования показателей неврологического статуса, мозгового и системного метаболизма у больных с инфарктом головного мозга в динамике, у 2 групп женщин репродуктивного возраста достоверных различий не найдено. Выявленные изменения говорят о дефиците макроэргов, нарушениях функций утилизации реакций оксидантного стресса в мозговой ткани.

Ключевые слова: лабораторные показатели при инфаркте мозга, мозговой метаболизм при инфаркте головного мозга, неврологическая реанимация.

Для цитирования: Вечорко В.И., Шапсигова О.А., Аверков О.В. и др. Поиск диагностических корреляций у лиц женского пола с инфарктом головного мозга. Consilium Medicum. 2019; 21 (2): 37–42. DOI: 10.26442/20751753.2019.2.190195

Original Article

Searching for diagnostic correlations in female patients after ischemic stroke

Valerii I. Vechorko, Oksana A. Shapsigova, Oleg V. Averkov, Borislav V. Silaev, Evgenii V. Eliseev[✉], Garri R. Kuchava

O.M.Filatov City Clinical Hospital №15, Moscow, Russia
✉eliseev_evgeniy@mail.ru

Abstract

Aim. To perform a comparative analysis of clinical and laboratory parameters in groups of young women (pregnant or in early postpartum period) with stroke.

Materials and methods. The study included 17 pregnant or in early postpartum period women (group 1) and 17 non-pregnant women (group 2) matched by disease severity with mean age 27.7 ± 14.4 years in acute period of stroke in cerebral hemispheres of medium severity.

Results. At the discharge improvement in NIH scale results was observed in women in both groups and there were no significant differences in outcomes.

Not statistically significant differences of partial pressure of oxygen in venous blood (VB) from the median cubital vein (MCV) and the jugular vein (JV) in both groups at study period were acquired in comparative time interval. Differences in pH levels in VB from the MCV and the JV were observed during hospital stay. In patients from 2 groups pH levels were more acidic in the JV VB than in the MCV VB. Differences in lactate levels in blood from the MCV and the JV were observed. Lactate levels were lower in the MCV VB than in the JV VB during hospital stay in patients from both groups. In patients from both groups glycemia level in the JV VB was lower than in the MCV VB during the whole study period. At the discharge in patients from both groups a decrease in glucose level in arterial and venous blood from the MCV was observed. Arteriovenous oxygen difference (AVOD) in JV VB in 2 study groups was decreasing over time from admission to discharge. Differences in AVOD of VB from JV and MCV and AVOD in JV VB were higher in both study groups during the follow up period.

Conclusion. In the conducted study of neurological status, brain and system metabolism characteristics in patients with brain infarction in dynamics there were no differences found in 2 groups of women of fertile age. The reported changes suggest macroergic compounds deficit, and oxidative stress reactions products utilization disorders in brain tissue.

Key words: laboratory findings after ischemic stroke, brain metabolism after ischemic stroke, neurological intensive care.

For citation: Vechorko V.I., Shapsigova O.A., Averkov O.V. et al. Searching for diagnostic correlations in female patients after ischemic stroke. Consilium Medicum. 2019; 21 (2): 37–42. DOI: 10.26442/20751753.2019.2.190195

Введение

Беременность, роды и ранний послеродовый период являются предпосылками для развития такого грозного события, как мозговой инсульт различного характера, локализации и степени тяжести [1]. Число случаев инфаркта головного мозга у молодых небеременных лиц женского пола в возрасте от 18 до 44 лет составляет примерно 11,3 случая на 100 тыс. женщин [2]. Количество случаев инсульта у беременных во всем мире – от 9 до 34 случаев на 100 тыс. родов [1]. Умирают от мозгового инсульта различного характера

во всем мире до 1,4 на 100 тыс. родов. В структуре общей материнской смертности этот показатель достигает 12% [1, 3].

Именно гестоз у беременных женщин наиболее часто предопределяет развитие мозгового инсульта. Характер инсульта и выраженность клинической симптоматики, объем и глубина поражения вещества мозга, тяжесть состояния и степень депрессии сознания, многообразные клинические проявления у больных очень индивидуальны. Главными причинами развития инсульта у беременных и родильниц при гестозе являются полиорганные расстрой-

ства и/или состояния, развившиеся во время гестоза: гипоксия, генерализованный артериолоспазм, эндотелиоз [4–6].

Повышенная проницаемость русла сосудов при гестозе ведет к пропотеванию плазмы крови и ее компонентов в интерстициальное русло. Этот процесс способствует развитию гиповолемии с последующим стойким формированием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, что, в свою очередь, ведет к нарастанию системного артериального давления на фоне повышения общего периферического сосудистого сопротивления. Расстройству кровотока в микроциркуляторном русле структур головного мозга служит индуктором гипоксии и каскада патобиохимических реакций с последующим нарушением церебрального гомеостаза, а также пусковым механизмом оксидантного стресса и депрессии синтеза энергетических субстратов. Указанные нарушения приводят к дисбалансу постоянства внутричерепных объемов по триаде Монро–Келли, формированию локального и/или диффузного отека головного мозга, что вызывает развитие внутричерепной гипертензии. Как в совокупности, так и самостоятельно механизмы гестоза могут приводить к развитию мозгового инсульта у родильниц и беременных женщин [5, 7–11].

Доказано, что лечебно-диагностические мероприятия больным с клинической картиной мозгового инсульта необходимо осуществлять в короткие сроки с учетом концепций «золотого часа» и «время–мозг». Важно использовать методики для оценки и оптимизации показателей церебрального и системного гомеостаза начиная с первых минут заболевания, оказания медицинской помощи на догоспитальном этапе. Известно, что качество оказания медицинской помощи больным с картиной мозгового инсульта, скорость транспортировки в стационар, адекватная маршрутизация и диагностика в стационаре являются первостепенными выполнимыми задачами, определяющими развитие, течение, исход и прогноз заболевания [12].

На этапе оказания медицинской помощи выездными бригадами службы станции скорой и неотложной помощи оправданы проведение недифференцированной терапии инсульта, профилактика и лечение расстройств жизненно важных функций с целью увеличения размеров «терапевтического окна». Актуально больным с симптоматикой мозгового инсульта осуществлять профилактику картины оксидантного стресса и своевременное разрешение эпипептиформных припадков с дальнейшими профилактическими мероприятиями их рецидива, предупреждение и лечение внутричерепной гипертензии [12].

В условиях стационара важно больным с инсультом выполнять круглосуточный кардиомониторинг показателей витальных функций и отека мозга, лечение гипертермии, своевременное купирование судорожных припадков, водно-электролитных и кислотно-основных расстройств. Профилактика и применяемые методы компенсации указанных расстройств также достоверно влияют на летальность и исход, прогноз заболевания, возможность развития вторичных соматических и гнойно-септических осложнений [13, 14].

Неотъемлемым компонентом лечения является своевременное сбалансированное комплексное применение препаратов, повышающих устойчивость мозговой ткани к гипоксии [12, 15], которые способствуют ремоделированию функций и сохранению жизнеспособности клеток мозга в очаге инсульта. Их использование расширяет рамки «терапевтического окна», влияет на перекисное окисление липидов, а также повышает функциональную активность центральной нервной системы.

Хорошо изучены в наше время и с эффектом применяются препараты на основе янтарной кислоты, а также ее солей и эфиров, которые проявляют уникальные свойства внутриклеточных структур мозга. Препараты с эффектом ис-

пользуются в лечении острых и хронических сосудистых заболеваний центральной нервной системы. Данная кислота образуется в цикле Кребса биологических структур, является катализатором и участвует в дезактивации продуктов каскада патобиохимических реакций у больных в критических состояниях, при гипоксии и ишемии в тканях организма [16, 17].

В результате использования янтарной кислоты снижается уровень медиаторов воспаления – гистамина и серотонина, нормализуется обмен веществ и улучшается капиллярный кровоток. В экспериментальных работах и клинических испытаниях доказано отсутствие негативного влияния янтарной кислоты и ее продуктов на показатели системной гемодинамики и сердечной деятельности [17–19].

Больным с мозговым инсультом после поступления в стационар по мере стабилизации показателей жизненно важных функций и коррекции кислотно-основных и водно-электролитных расстройств целесообразно проведение ранних реабилитационных мероприятий [20] с привлечением комплексной мультидисциплинарной бригады в составе врачебно-сестринского персонала уже в отделении реанимации и интенсивной терапии для больных с острым нарушением мозгового кровообращения. Комплексное лечение оказывает влияние на коррекцию неврологических и общесоматических нарушений, восстановление нарушенных параметров церебрального и системного гомеостаза [13, 14, 21, 22].

В настоящий момент нигде в мире нет доказательств высокого уровня по ведению беременности и родов у беременных и родильниц с мозговым инсультом [22].

Доступные специализированные медицинские литературные источники, как зарубежные, так и отечественные, располагают крайне скудными данными по корреляции клинической картины церебрального инсульта и клинико-инструментальными лабораторными показателями у беременных и родильниц.

Практически отсутствуют четкие данные мозгового метаболизма при мозговом инсульте, а также сравнительные данные анализов артериальной и венозной системы кровообращения.

Цель исследования – провести сравнительную оценку клинико-лабораторных и инструментальных показателей в группах молодых женщин (беременных и первых дней родоразрешения) с инфарктом головного мозга средней степени тяжести, в острейшем и остром периодах.

Материалы и методы

В настоящее исследование были включены 34 женщины (17 небеременных и 17 беременных и родильницы первых дней после родоразрешения) в возрасте от 18 до 42 лет (средний возраст $27,7 \pm 14,4$ года) с инфарктом головного мозга в системе средних мозговых артерий. Пациентки были госпитализированы в специализированное отделение нейрореанимации ГБУЗ «ГКБ №15 им. О.М.Филатова» в период с 2012 по 2017 календарные годы. Срок заболевания от дебюта первых симптомов составил от 1 до 24 ч. Пациенткам в первые минуты от момента поступления в отделение проводилась визуализация нейрональных структур головного мозга посредством методов лучевой диагностики МСКТ/МРТ для верификации характера патологического процесса. Также осуществлялся клинико-инструментальный контроль соматического, неврологического статусов по шкале NIH-NINDS, лабораторный мониторинг метаболизма в динамике по результатам анализов артериальной (АК) и венозной крови (ВК) с учетом следующих показателей: лактата и глюкозы, артериовенозной разницы по кислороду, pO_2 и pH . АК на анализ забирался из лучевой артерии, а ВК из внутренней яремной (ЯВ) и локтевой вен (ЛВ). Контролировали результаты на 1, 3, 7, 10-е сутки и при выписке.

Таблица 1. Тяжесть состояния больных по шкале NIH-NINDS (n=34)
Table 1. Severity of patient's condition according to NIH-NINDS scale (n=34)

	1-е сутки	3-и сутки	7-е сутки	10-е сутки	Выписка
1-я группа	8,9±2,3	11,6±4,3	10,7±3,2	5,8±3,8	4,8±1,7
2-я группа	7,7±1,6	10,8±3,9	9,5±4,4	6,9±2,1	4,1±2,3

Таблица 2. Показатель парциального давления кислорода АК и ВК у женщин с инфарктом головного мозга (n=34)
Table 2. Partial pressure of oxygen in arterial blood and venous blood in women with stroke (n=34)

	ИИ	1-е сутки	3-и сутки	7-е сутки	10-е сутки	Выписка
1-я группа	АК	90,4±9,2	96,7±7,4	97,5±7,5	92,5±12,1	94,3±6,7
	ЛВ	56,9±9,3	62,3±9,3	61,3±8,6	57,9±10,1	56,8±7,9
	ЯВ	33,3±9,4	36,8±7,9	36,7±9,2	39,5±8,6	38,9±8,5
2-я группа	АК	92,3±7,6	95,5±11,3	95,5±2,8	93,9±9,9	96,2±1,4
	ЛВ	58,4±8,1	60,6±8,7	60,8±9,0	59,8±10,3	57,7±10,9
	ЯВ	32,7±8,9	34,5±10,9	36,3±10,3	41,7±10,3	40,8±7,6

Примечание. ИИ – ишемический инсульт.

Таблица 3. Показатель рН в динамике у женщин групп наблюдения (n=34)
Table 3. pH level dynamics in women in study groups (n=34)

	ИИ	1-е сутки	3-и сутки	7-е сутки	10-е сутки	Выписка
1-я группа	АК	7,372±0,17	7,374±0,06	7,372±0,07	7,373±0,04	7,379±0,09
	ЛВ	7,347±0,09	7,361±0,08	7,357±0,06	7,359±0,09	7,361±0,13
	ЯВ	7,343±0,10	7,343±0,09	7,348±0,05	7,352±0,07	7,346±0,08
2-я группа	АК	7,366±0,12	7,371±0,07	7,370±0,08	7,376±0,06	7,371±0,11
	ЛВ	7,350±0,07	7,358±0,09	7,356±0,07	7,358±0,08	7,352±0,08
	ЯВ	7,345±0,08	7,344±0,05	7,352±0,04	7,352±0,06	7,344±0,04

Таблица 4. Уровень лактата у женщин с инфарктом головного мозга (n=34)
Table 4. Lactate levels in women with stroke (n=34)

	ИИ	1-е сутки	3-е сутки	7-е сутки	10-е сутки	Выписка
1-я группа	Артерия	1,77±0,77	1,88±0,64	1,89±0,88	1,67±0,72	1,71±0,90
	ЛВ	2,53±0,63	2,57±0,58	2,57±0,80	2,51±0,86	2,43±0,82
	ЯВ	2,82±0,58	2,77±0,71	2,69±0,50	2,52±0,66	2,43±0,72
2-я группа	Артерия	1,78±0,84	1,91±0,86	1,83±0,74	1,70±0,62	1,81±0,75
	ЛВ	2,49±0,59	2,45±0,49	2,63±0,51	2,50±0,79	2,42±0,68
	ЯВ	2,78±0,66	2,71±0,68	2,69±0,48	2,65±0,61	2,43±0,67

Пациентки были разделены на 2 группы наблюдения: 1-ю составили беременные и родильницы первых дней после родов с инфарктом головного мозга; 2-ю – молодые женщины с инфарктом головного мозга. Пациентки обеих групп наблюдения были средней тяжести состояния (без депрессии сознания и нарушений витальных функций). Исходно по тяжести состояния женщины обеих групп исследования были сопоставимы и получали комплексное рациональное сбалансированное лечение инфаркта головного мозга согласно медико-экономическим стандартам оказания помощи больным с инсультом, действующим в Москве.

Пациентки обеих групп исследования в качестве препарата с нейропротективным действием получали мексидол в дозировке 200–300 мг/сут парентерально.

Результаты

Динамика неврологического статуса у женщин по шкале NIH в динамике представлена в табл. 1.

Из табл. 1 следует, что в 1-е сутки наблюдения значимых различий по степени выраженности очагового неврологического дефицита между группами женщин не наблюдалось. Показатель шкалы NIH составил в 1-й группе 8,9±2,3 балла, а во 2-й – 7,7±1,6.

К 3-м суткам заболевания в обеих группах исследования отмечено нарастание острой неврологической симптоматики.

Между сопоставимыми подгруппами больных существенных различий в степени выраженности неврологического дефицита выявлено не было. В 1-й группе исследования показатель данных составил 11,6±4,3, во 2-й – 10,8±3,9 балла по шкале неврологического статуса NIH-NINDS.

На 7-е сутки наблюдения у пациенток обеих групп лечения зафиксирована положительная динамика очаговой неврологической симптоматики: в 1-й группе отмечен регресс до 10,7±3,2 балла по шкале NIH, во 2-й – до 9,5±4,4.

К моменту выписки из стационара у женщин 2 групп наблюдения отмечена положительная динамика очагового неврологического дефицита. У 1-й группы пациенток балл по шкале NIH составил 4,8±1,7, а у 2-й – 4,1±2,3. В сравнении с днем поступления за время исследования в каждой из 2 групп наблюдения зафиксирована выраженная динамика очагового неврологического дефицита, однако достоверных различий в исходе заболевания не получено.

Данные парциального давления кислорода крови у женщин групп исследования в динамике отражены в табл. 2.

По данным табл. 2, в 2 группах исследования, в сопоставимых подгруппах, уровень парциального давления кислорода в АК и ВК значимо не различался за весь период наблюдения. Значительные различия в показателях получены по уровню парциального давления кислорода ВК ЛВ и ЯВ в 2 группах наблюдения на всем этапе исследования.

	ИИ	1-е сутки	3-и сутки	7-е сутки	10-е сутки	Выписка
1-я группа	Артерия	11,85±5,65	12,22±5,72	12,16±4,67	11,88±5,88	10,53±4,63
	ЛВ	10,58±2,62	12,04±3,87	12,48±4,51	12,44±3,64	11,17±3,16
	ЯВ	9,83±4,73	9,29±5,86	9,79±4,34	8,82±3,77	9,25±4,53
2-я группа	Артерия	12,69±5,26	12,63±4,24	12,87±3,53	12,38±5,40	10,73±4,73
	ЛВ	10,35±4,33	11,52±4,26	11,77±3,73	10,66±4,54	9,45±5,80
	ЯВ	9,62±5,12	9,34±6,46	9,64±5,22	8,63±5,24	9,42±4,33

	ИИ	1-е сутки	3-и сутки	7-е сутки	10-е сутки	Выписка
1-я группа	ЛВ	33,5±6,8	34,4±5,2	36,2±5,3	34,6±7,4	37,5±5,3
	ЯВ	57,1±7,1	59,9±5,8	60,8±7,4	53,0±6,5	55,4±7,6
2-я группа	ЛВ	33,9±6,7	34,9±7,7	34,7±6,2	34,1±8,8	38,5±8,3
	ЯВ	59,6±7,2	61,0±5,8	59,2±9,0	52,2±8,9	55,4±7,4

	Скрининг врачом	Автоматизированный подсчет
1-я группа	17	17 (дефект сократимости миокарда у 7 человек – 41,17%)
2-я группа	17	17 (дефект сократимости миокарда у 1 больной – 5,88%)

При этом достоверных различий между группами пациентов в сопоставимые сроки не найдено на всем этапе исследования.

Обращает на себя внимание разница в уровне парциального давления кислорода крови в ЯВ и ЛВ, которая, вероятнее всего, говорит о повышенной утилизации кислорода кровью мозговой тканью. Это происходит вследствие высокой активности гиперкатаболических процессов у больных при инфаркте головного мозга, дефиците макроэргов, стимуляции механизмов аэробного и анаэробного гликолиза.

В ходе исследования также была дана сравнительная оценка показателей рН крови женщин 2 групп с инфарктом головного мозга, которые представлены в табл. 3.

Уровень показателя рН АК в 2 группах наблюдения значительно не отличался исходно и в динамике, что видно из табл. 3. Обнаружено значимое различие показателей рН ВК в ЯВ и ЛВ, что наблюдалось весь период лечения в стационаре. Замечено, что в ВК ЯВ у пациенток 2 групп уровень рН ВК смещен влево больше, чем в ВК ЛВ. Указанные изменения показателя рН могли быть обусловлены наличием гиперлактатемии и, возможно, другими неуточненными процессами.

Данные уровня лактата в динамике у пациенток 2 групп исследования представлены в табл. 4.

Из полученных данных табл. 4 видно, что значимых различий в 2 группах наблюдения по уровню показателя лактата АК не выявлено на всем этапе наблюдения. Отмечены различия в группах лечения по данному показателю в крови ЛВ и ЯВ соответственно. Обнаружено, что уровень лактата в ВК ЛВ был ниже, чем в ВК ЯВ, что зафиксировано на всем этапе лечения в стационаре пациенток обеих групп исследования. На 10-е сутки наблюдения показатель лактата в ВК ЯВ был ниже в обеих группах лиц женского пола.

Выявленное снижение показателя лактата может быть связано с повышением реактивности макроорганизма на уровнях систем и клеток вследствие реактивации синтеза аденозинтрифосфата, восстановления нормальной работы процессов репарации в клетках и органах, депрессией явлений гиперкатаболизма.

Гиперлактатемия и лактат-ацидоз развиваются вследствие отсутствия функциональной возможности для утили-

зации конечного метаболита окисления глюкозы макроорганизмом. Доказано, что у больных в критических состояниях, включая инфаркт головного мозга и гипоксию, гиперлактатемия является неспецифическим маркером дефицита энергетических субстратов, что часто сопровождается многочисленными проявлениями оксидантного стресса, перекисным окислением липидов и дезадаптацией в структуре церебрального и системного гомеостаза.

Динамика показателя гликемии в группах наблюдения с инфарктом головного мозга отражена в табл. 5.

По результатам исследования в динамике, представленным в табл. 5, видно, что на протяжении всего периода лечения 2 групп женщин достоверных различий между показателями гликемии АК не получено. Также не выявлено достоверных различий по уровню гликемии ВК ЛВ исследуемых за весь период лечения. У больных 2 групп наблюдения в ВК ЯВ, по сравнению с данными ВК ЛВ, показатель гликемии был ниже, что сохранялось весь период исследования в стационаре.

На день выписки из стационара у пациенток 1 и 2-й групп наблюдения отмечено снижение уровня глюкозы как в АК, так и в ВК ЛВ. Это говорит о снижении уровня «стресс-гликемии» на уровне макроорганизма, а сохранение стабильным показателя гликемии в ЯВ свидетельствует об отсутствии нарастания потребности и восстановления утилизации глюкозы мозгом.

Замечено, что у пациентов в критических состояниях, в том числе при инфаркте головного мозга и гипоксии, формируется явление «псевдотолерантности к глюкозе» на фоне дезадаптационных процессов в структуре церебрального и системного гомеостаза в организме. В таких случаях макроорганизм крайне часто утрачивает способность к усвоению глюкозы из крови.

Проводилась сравнительная оценка показателя артериовенозной разности по кислороду у 2 групп исследуемых женщин с инфарктом головного мозга. Динамика данных показателей 2 групп исследуемых представлена в табл. 6.

Из табл. 6 следует, что в 2 группах исследования показатель артериовенозной разности по ВК ЛВ, по кислороду, значительно не различался за весь период динамического наблюдения. Артериовенозная разность по ВК ЯВ в

2 группах исследования незначительно снижалась в динамике от 1-х суток к выписке.

Выраженные различия в показателе артериовенозной разницы по кислороду ВК ЯВ и лучевой вены наблюдались весь период исследования. Уровень показателя по ВК ЯВ был значительно выше у пациенток 2 групп исследования весь период наблюдения, что объясняется высокой биопотребностью кислорода мозговой тканью и в результате, как следствие, низкими цифрами парциального давления кислорода.

Значимых различий в сопоставимые даты между группами исследования по уровню показателя артериовенозной разности, включая момент выписки из стационара, не получено.

В ходе лечения и динамического наблюдения проводилась оценка динамической сократимости миокарда у женщин 2 групп. Показатели исследования представлены в табл. 7.

В результате проведения эхокардиографии у исследуемых пациенток нарушения сократимости миокарда в скрининге не выявлено. Однако при осуществлении детального исследования и подсчета результатов измерений в автоматическом режиме ультразвуковыми аппаратами экспертного уровня Toshiba Aplio-500 и Toshiba Artida Aplio, в динамике, у женщин 1 и 2-й групп в 41,17 и 5,88% случаев соответственно найдено нарушение сократимости миокарда.

Выявленные нарушения сократимости миокарда, именно в группе беременных и родильниц 1-й недели от момента родоразрешения, можно объяснить сложными процессами перестройки в организме женщин при подготовке к родам. Известно, что беременность и роды следует рассматривать как патологическое состояние, сопряженное с перегрузками и дезорганизацией в различных органах и тканях женского организма.

Полученные результаты нельзя рассматривать как достоверные. Но они могут быть положены в основу более масштабного исследования.

Выводы

1. В ходе наблюдения женщин 2 групп исследования значительных различий по данным шкалы неврологического дефицита NIH-NINDS не найдено. С 7-х суток лечения отмечена положительная динамика очагового неврологического дефицита в 2 группах наблюдаемых женщин.
2. Не получено значимых различий по уровню парциального давления кислорода в АК группах пациенток с инфарктом головного мозга за период лечения.
3. У больных 2 групп исследования в ВК ЯВ была более выражена утилизация кислорода, чем в ВК ЛВ, без достоверных данных. Это свидетельствует о высокой интенсивности биопотребления кислорода нервными клетками мозговой ткани, проявлением оксидантного стресса.
4. Отмечено, что в процессе наблюдения больных в 2 группах исследования уровень рН ВК ЯВ смещен влево больше, чем тот же показатель ВК ЛВ. Значимых различий между группами больных исследования по показателю рН не выявлено.
5. У женщин групп наблюдения достоверных различий не зафиксировано, как в АК, так и в ВК, показатель лактата превышает верхние границы нормы у отдельных пациенток все дни заболевания. Также отмечено, что в ВК ЛВ гиперлактатемия была более выражена, чем в крови ЯВ.
6. Превышение уровня глюкозы крови отмечено у женщин 2 групп наблюдения начиная с поступления в стационар до дня выписки. У больных 2 групп исследования в АК, а также ВК между группами в сопоставимые сроки заболевания различий не найдено. В сопоставимые даты наблюдения в ВК ЯВ уровень глюкозы был ниже, чем в ВК ЛВ, что отмечено на всем этапе лечения.
7. Выявлено, что показатель артериовенозной разницы по кислороду ниже по ЛВ по сравнению с тем же показате-

лем ЯВ 2 групп исследования. Достоверных различий по показателю артериовенозной разницы между 1 и 2-й группами женщин в сопоставимые сроки наблюдения не найдено.

8. Проведение скринингового эхокардиографического исследования часто не позволяет детально выявить и оценить нарушение сократимости миокарда у беременных и родильниц. Однако автоматизированные протоколы исследования ультразвукового прибора экспертного уровня выявляют значимые нарушения сократимости миокарда у данных групп женщин, что объясняется перестройками в женском организме, перегрузками и дезорганизацией в тканях.
9. При сравнительном исследовании между группами пациенток с мозговым инсультом не выявлено достоверно значимых различий центрального и системного метаболизма в результате анализа показателей неспецифических маркеров. Изменения свидетельствуют о дефиците энергетических субстратов, расстройстве функций утилизации продуктов катаболизма и реакций оксидантного стресса в веществе мозга.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Арустамян Р.Р., Шифман Е.М., Ляшко Е.С. и др. Акушерские аспекты острых цереброваскулярных нарушений во время беременности, родов и послеродового периода. Проблемы репродукции. 2013; 2: 78–86.
[Arustamian R.R., Shifman E.M., Liashko E.S. et al. Akusherskie aspekty ostrykh tserebrovaskulyarnykh narusheniy vo vremia beremennosti, rodov i poslerodovogo perioda. Problemy reproduktiv. 2013; 2: 78–86 (in Russian).]
2. Kristensen B, Malm J, Carlberg B et al. Epidemiology and etiology of ischemic stroke in young adults aged 18 to 44 years in northern Sweden. Stroke 1997; 28 (9): 1702–9. DOI: 10.1161/01.STR.28.9.1702
3. Bateman BT, Schumacher HC, Bushnell CD et al. Intracerebral hemorrhage in pregnancy: frequency, risk factors, and outcome. Neurology 2006; 67 (3): 424–9.
4. Алиферова В.Ф. Неврологические осложнения при позднем токсикозе беременности. Киев. Здоровье. 1982. FB B 82-59/287-FB B 82-59/288
[Aliferova V.F. Nevrologicheskie oslozheniya pri pozdnem toksikoze beremennosti. Kiev. Zdorov'e. 1982. FB B 82-59/287-FB B 82-59/288 (in Russian).]
5. Астапенко А.В., Гончар И.А. Этиологические факторы инсульта при беременности. Мед. журн. 2006; 1: 105–7.
[Astapenko A.V., Gonchar I.A. Etiologicheskie faktory insul'ta pri beremennosti. Med. zhurn. 2006; 1: 105–7 (in Russian).]
6. Григоренко А.П., Козий М.Н., Кернов П.А. и др. Диагностика церебрального отека у беременных, перенесших эклампсию. Тезисы VIII Всероссийского съезда анестезиологов-реаниматологов. Омск, 2002; с. 48–50.
[Grigorenko A.P., Kozii M.N., Kernov P.A. et al. Diagnostika tserebral'nogo oteka u beremennykh, perenesshikh eklampsiiu. Tezisy VIII Vserossiiskogo s'ezda anesteziologov-reanimatologov. Omsk, 2002; p. 48–50 (in Russian).]
7. Логутова Л.С., Халип Н.Х., Пырикова Ж.Ю. Нимодипин в комплексной терапии беременных с гестозом тяжелой степени. Вестн. интенсивной терапии. 2006; 6: 48–50.
[Logutova L.S., Khapii N.Kh., Pyrikova Zh.Yu. Nimodipin v kompleksnoi terapii beremennykh s gestozom tiazheloi stepeni. Vestn. intensivnoi terapii. 2006; 6: 48–50 (in Russian).]
8. Подольский Ю.С. Проблемы интенсивной терапии эпилептической комы. Вестн. интенсивной терапии. 2006; 6: 64–5.
[Podol'skii Yu.S. Problemy intensivnoi terapii eklamphticheskoi komy. Vestn. intensivnoi terapii. 2006; 6: 64–5 (in Russian).]
9. Giannia G, Belfoid M, Cruz AL, Herd SA. Persistent cerebrovascular changes in postpartum pre-eclampsia women: a Doppler evaluation. Am Soc Obstet Gynecol 1997; 177: 1213–8.
10. Dias K, Sekhar LN. Intracranial hemorrhage from aneurysms and arteriovenous malformations during pregnancy and the puerperium. Neurosurgery 1990; 27: 855–66.
11. Qureshi AV, Frankel MR, Offenlipi SR, Stren BS. Cerebral haemodynamic in pre-eclampsia. Archive Neurology 1996; 53 (12): 1226–31.
12. Сковорода В.И., Стаховская Л.В., Шамалов Н.А. и др. Методология создания медико-экономических стандартов оказания медицинской помощи больным с ишемическим инсультом. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2006; 18: 3–4.

- [Skvortsova V.I., Stakhovskaia L.B., Shamalov H.A. et al. Metodologiya sozdaniia mediko-ekonomicheskikh standartov okazaniia meditsinskoi pomoshchi bol'nym s ishemicheskim insultom. Zhurn. nevrologii i psikhiiatrii im. S.S.Korsakova. 2006; 18: 3–4 (in Russian).]
13. Федин А.И., Румянцева С.А. Избранные вопросы базисной интенсивной терапии нарушений мозгового кровообращения. Методические рекомендации. М.: Интермедика, 2002.
[Fedin A.I., Rumiantseva S.A. Izbrannye voprosy bazisnoi intensivnoi terapii narushenii mozgovogo krovoobrashcheniia. Metodicheskie rekomendatsii. Moscow: Intermedika, 2002 (in Russian).]
 14. Евсеев В.Н., Румянцева С.А., Силина Е.В. и др. Церебральная ишемия и ее коррекция антиоксидантами. Неврология. Рус. мед. журн. 2011; 19 (5): 325–8.
[Evseev V.N., Rumiantseva S.A., Silina E.V. et al. Tserebral'naiia ishemiiia i ee korrektsiia antioksidantami. Nevrologia. Rus. med. zhurn. 2011; 19 (5): 325–8 (in Russian).]
 15. Федин А.И., Румянцева С.А., Евсеев В.Н., Миронова О.П. Применение антиоксиданта «Мексидол» у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения. Методические рекомендации. М.: Медицина, 2000.
[Fedin A.I., Rumiantseva S.A., Evseev V.N., Mironova O.P. Primenenie antioksidanta "Meksidol" u bol'nykh s ostrymi narusheniami mozgovogo krovoobrashcheniia. Metodicheskie rekomendatsii. Moscow: Meditsina, 2000 (in Russian).]
 16. Ивницкий Ю.Ю. Янтарная кислота в системе метаболической коррекции функционального состояния и резистентности организма. СПб., 1998.
(Ivniiskii Iu.Iu. Iantarnaia kislota v sisteme metabolicheskoi korrektsii funktsional'nogo sostoiianiia i rezistentnosti organizma. Saint Petersburg, 1998 (in Russian).]
 17. Лукьянова Л.Д. Фармакологическая коррекция кислородзависимых патологических процессов. Методические рекомендации. М., 1984; с. 67–8.
[Luk'ianova L.D. Farmakologicheskaiia korrektsiia kislorodzavisimykh patologicheskikh protsessov. Metodicheskie rekomendatsii. Moscow, 1984; p. 67–8 (in Russian).]
 18. Лукьянова Л.Д. Биоэнергетическая гипоксия: понятия, механизмы и способы коррекции. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1997; 124 (9): 244–54.
[Luk'ianova L.D. Bioenergeticheskaiia gipoksiia: poniatiiia, mekhanizmy i sposoby korrektsii. Biulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny. 1997; 124 (9): 244–54 (in Russian).]
 19. Harmsen P, Rosengren A, Tsipogianni A, Wilhelmsen L. Risk factors for stroke in middle-aged men in Goteborg, Sweden. Stroke 1990; 21: 223–9.
 20. Скорцова В.И. Основы ранней реабилитации больных с острым нарушением мозгового кровообращения. Учебно-методическое пособие по неврологии для студентов медицинских вузов. М.: Литтерра, 2006.
[Skvortsova V.I. Osnovy rannei reabilitatsii bol'nykh s ostrym narusheniem mozgovogo krovoobrashcheniia. Uchebno-metodicheskoe posobie po nevrologii dlia studentov meditsinskikh vuzov. Moscow: Litterra; 2006 (in Russian).]
 21. Скорцова В.И., Губский Л.В., Стаховская Л.В. и др. Неврология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
[Skvortsova V.I., Gubskii L.V., Stakhovskaia L.V. et al. Nevrologia. Natsional'noe rukovodstvo. Moscow: GEOTAR-Media, 2009 (in Russian).]
 22. Takahashi JC, Iihara K, Ishii A et al. Pregnancy-associated intracranial hemorrhage: results of a survey of neurosurgical institutes across Japan. J Stroke Cerebrovasc Dis 2014; 23 (2): 65–71. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.08.017

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Валерий Иванович Вечорко – канд. мед. наук, глав. врач ГБУЗ «ГКБ №15 им. О.М.Филатова». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4211-0684>

Оксана Ауэзовна Шапсигова – канд. мед. наук, зам. глав. врача по медицинской части ГБУЗ «ГКБ №15 им. О.М.Филатова». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5666-1292>

Олег Валерьевич Аверков – д-р мед. наук, проф., зам. глав. врача по Региональному сосудистому центру ГБУЗ «ГКБ №15 им. О.М.Филатова». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1839-4592>

Борислав Владимирович Силаев – канд. мед. наук, зам. глав. врача по анестезиологии – реаниматологии ГБУЗ «ГКБ №15 им. О.М.Филатова». ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0295-3860>

Евгений Владимирович Елисеев – канд. мед. наук, врач анестезиолог-реаниматолог, невролог ОПИТ для больных ОНМК ГБУЗ «ГКБ №15 им. О.М.Филатова». E-mail: eliseev_evgeniy@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2430-9734>

Гарри Резович Кучава – канд. мед. наук, зав. ОПИТ для больных ОНМК ГБУЗ «ГКБ №15 им. О.М.Филатова». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8013-3721>

Valerii I. Vechorko – Cand. Sci. (Med.), Chief doctor, O.M.Filatov City Clinical Hospital №15. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4211-0684>

Oksana A. Shapsigova – Cand. Sci. (Med.), O.M.Filatov City Clinical Hospital №15. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5666-1292>

Oleg V. Averkov – D. Sci. (Med.), Full Prof., O.M.Filatov City Clinical Hospital №15. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1839-4592>

Borislav V. Silaev – Cand. Sci. (Med.), O.M.Filatov City Clinical Hospital №15. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0295-3860>

Evgenii V. Eliseev – Cand. Sci. (Med.), O.M.Filatov City Clinical Hospital №15. E-mail: eliseev_evgeniy@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2430-9734>

Garri R. Kuchava – Cand. Sci. (Med.), O.M.Filatov City Clinical Hospital №15. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8013-3721>

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.02.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.04.2019

Новые возможности оценки эффективности вторичной профилактики ишемического инсульта в терапевтической практике

В.Н.Шишкова✉

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

✉veronika-1306@mail.ru

Аннотация

Цель. Изучение динамики уровня антител к NR2-субъединице NMDA-рецепторов у пациентов, перенесших первый ишемический инсульт, на фоне применения препарата Милдронат® в дозе 1000 мг/сут.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 45 пациентов (25 мужчин и 20 женщин) в возрасте от 45 до 83 лет на момент развития первого ишемического инсульта. Пациенты были рандомизированы в две группы: в 1-й группе (n=30) пациентам в комплекс нейрореабилитации был включен препарат Милдронат® в капсулах по 500 мг 2 раза в день на протяжении 45 дней; во 2-й группе (n=15) Милдронат® не применялся. Определение антител к белку NR2 в плазме проводилось двукратно (в начале терапии и через 45 дней) у каждого включенного в исследование пациента с помощью наборов Gold Dot Test (CIS Biotech, Inc., Atlanta, GA).

Результаты. В 1-й группе пациентов, получавших Милдронат® в дозе 1000 мг/сут в течение 45 дней, отмечено достоверное уменьшение концентрации маркера развития ишемии в центральной нервной системе (ЦНС) – антител к NR2-субъединице NMDA-рецепторов.

Выводы. На основании полученных данных можно сделать вывод, что включение в терапию нейрореабилитационного периода препарата Милдронат® в дозе 1000 мг/сут в течение 45 дней приводит к достоверному уменьшению концентрации в крови маркера развития ишемии в ЦНС – антител к NR2-субъединице NMDA-рецепторов, что может свидетельствовать об уменьшении ишемического повреждения ЦНС.

Ключевые слова: ишемический инсульт, Милдронат, антитела к NR2-субъединице NMDA-рецепторов.

Для цитирования: Шишкова В.Н. Новые возможности оценки эффективности вторичной профилактики ишемического инсульта в терапевтической практике. Consilium Medicum. 2019; 21 (2): 43–47. DOI: 10.26442/20751753.2019.2.190216

Original Article

New opportunities of evaluation of ischemic stroke secondary prophylaxis effectiveness in therapeutic practice

Veronika N. Shishkova✉

Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation, Moscow, Russia

✉veronika-1306@mail.ru

Abstract

Aim. Study of antibodies to NR2-subunit of NMDA receptor level dynamics in patients after first ischemic stroke (IS) after use of Mildronate® 1000 mg per day.

Materials and methods. The study included 45 patients (25 male, 20 female) aged 45 to 83 years at the time of first IS development. The patients were randomized into 2 groups: group 1 patients (n=30) received Mildronate® in capsules 500 mg twice a day for 45 days combined with neurorehabilitation complex; group 2 patients (n=15) did not receive Mildronate®. Evaluation of antibodies to NR2 protein was performed twice (at the beginning of therapy and at the end of therapy) in all study patients with the use of Gold Dot Test (CIS Biotech, Inc., Atlanta, GA) blood test.

Results. A significant decrease of concentration of central nervous system (CNS) ischemia marker – antibodies to NR2-subunit of NMDA receptor was observed in the group of patients who received Mildronate® 1000 mg per day for 45 days.

Conclusions. According to acquired data it may be concluded that inclusion of Mildronate® 1000 mg per day for 45 days in neurorehabilitation period therapy results in significant decrease of CNS ischemia marker – antibodies to NR2-subunit of NMDA receptor concentration that may indicate decrease of ischemic CNS injury.

Key words: ischemic stroke, Mildronate, antibodies to NR2-subunit of NMDA receptor.

For citation: Shishkova V.N. New opportunities of evaluation of ischemic stroke secondary prophylaxis effectiveness in therapeutic practice. Consilium Medicum. 2019; 21 (2): 43–47. DOI: 10.26442/20751753.2019.2.190216

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) на сегодняшний день остаются актуальной проблемой, смертность от них сопоставима с показателями смертности от заболеваний сердца и опухолей всех локализаций. Основное место среди ЦВЗ занимают ишемические инсульты (ИИ) [1]. Ежегодно ИИ поражают от 5,6 до 6,6 млн человек и уносят 4,6 млн жизней, в том числе и в России, где ежегодная смертность от инсультов одна из наиболее высоких в мире: 175 на 100 тыс. населения. Также тревогу вызывает омоложение инсульта, с увеличением распространенности ИИ у лиц до 65 лет, что подчеркивает необходимость оптимизации систем первичной и вторичной профилактики [1]. основополагающим подходом медицинской профилактики инсульта является раннее обнаружение факторов риска, что позволяет стратифицировать пациентов с разным уровнем риска и применять таргетную терапию [1–3]. Следует признать, что все известные на сегодняшний день профилактические меры не дают полной уверенности в успехе. Возможность оценить качество тех или иных подходов к профилактике у конкретного пациента, особенно в условиях работы врача первичного звена, – это задача не

из простых [3]. Однако в современных условиях стремительного развития лабораторного направления по определению биомаркеров разных состояний, в том числе и ишемических, многое стало возможным.

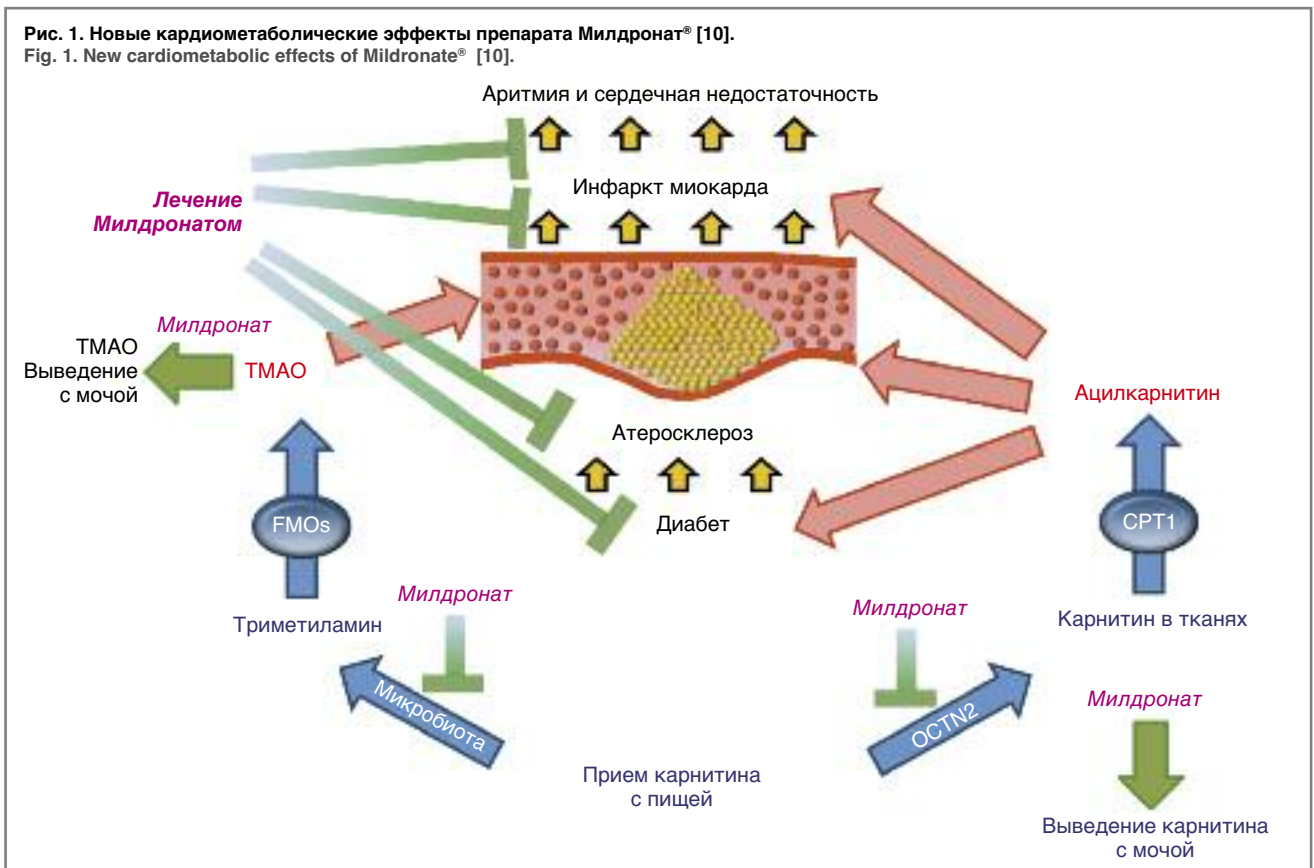
Известно, что ишемическое повреждение нейронов является гетерогенным состоянием, но запускают его всегда критическое снижение тканевого кровотока и нарушение микроциркуляции, инициирующие каскад биохимических и молекулярных реакций, участвующих в формировании зоны ишемии. Последовательно развиваются следующие события: гипоксия клеток, окислительный стресс, энергетический дефицит, вторичные нарушения реологических свойств крови, изменения сосудистого тонуса и повреждение эндотелия [4]. Одним из основных патофизиологических процессов в образовании ишемического повреждения головного мозга является развитие эксайтотоксичности, реализующейся через глутамат-кальциевый механизм [4, 5]. Избыточное высвобождение глутамата, вызванное церебральной ишемией, приводит к гиперактивации рецепторов NMDA (N-метил-D-аспартат). Эти основные возбуждающие и активирующие нейрорецепторы регулируют нейро-

нальные электрические сигналы и функцию микрососудов. Таким образом, избыточное высвобождение глутамата из окончаний ишемизированных нейронов в межклеточное пространство и синаптическую щель приводит к активации NMDA-рецепторов. В результате данного процесса кальций начинает активно входить в клетку с последующей стимуляцией сериновых протеаз и запуском механизмов некроза и апоптоза нейронов [4, 5]. 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 ИИ, а их присутствие в крови может предсказывать повышенный риск развития любого ишемического события в близком будущем – от транзиторной ишемической атаки до ИИ. Со времени открытия биохимической структуры и описания физиологической роли рецепторов глутамата был проведен ряд исследований [5–8], подтвердивших диагностическую значимость антител к NR2-субъединице NMDA-рецепторов в определении риска развития ишемических церебральных состояний. Таким образом, у современного клинициста появляется реальная возможность определить эффективность проводимых мероприятий по первичной или вторичной профилактике развития ишемических событий.

Учитывая последовательность развития ишемических повреждений и тот факт, что возможность применения медикаментозной терапии более перспективна в плане развития клинически выраженного эффекта и контроля приверженности, в отличие от соблюдения правильного образа жизни, перспективным в плане влияния на патогенез будет применение препаратов с известным механизмом защиты клеток: антигипоксическим, антиишемическим, антиоксидантным [9]. Сегодня в клинической практике широко применяются парциальные ингибиторы β-окисления жирных кислот (partial fatty acid oxidation inhibitors – pFOX). Это препараты, повышающие эффективность использова-

ния кислорода, переключающие метаболизм на более экономные пути, защищающие ткани от последствий окислительного стресса при реперфузии, также могут обладать антиишемическим эффектом за счет влияния на обменные процессы в самих клетках [4]. Действительно уникальным представителем данной группы является препарат Милдронат® (мельдоний), обладающий комплексным действием, чей механизм связан с влиянием на базисные звенья патогенеза ишемического повреждения клеток. Изучению разных эффектов Милдроната посвящено уже несколько сотен экспериментальных и клинических исследований, полностью соответствующих современным критериям доказательной медицины [10]. Милдронат® является сегодня единственным известным активно используемым кардиометаболическим препаратом, применение которого может снизить лекарственную нагрузку на пациента, так как он один заменяет назначение нескольких однонаправленных препаратов (например, антиоксидантов, антигипоксантов или других pFOX, не обладающих комплексным действием). Длительная терапия Милдронатом, снижая содержание карнитина, включает защитный антиишемический механизм, вызывая изменения как в путях энергетического метаболизма, так и в концентрациях новых маркеров кардиометаболического риска – длинноцепочечных ацилкарнитинов и триметиламинооксида (ТМАО). Общий вывод из клинических исследований заключается в том, что применение Милдроната в терапии пациентов с разными сосудистыми заболеваниями способствует адаптации клеточного метаболизма к ишемическим нарушениям, снижению периферического сосудистого сопротивления, улучшению микроциркуляции без синдрома обкрадывания, улучшению реологических свойств крови, положительным эффектам на углеводный и липидный метаболизм, инсулинорезистентность, а также значимо улучшает качество жизни коморбидных пациентов (рис. 1) [10]. Также хорошо зарекомендовал себя Милдронат® и у пациентов с ишемическими повреждениями центральной нервной системы (ЦНС). Наибольшее число исследований и публикаций посвящено ре-

Рис. 1. Новые кардиометаболические эффекты препарата Милдронат® [10].
Fig. 1. New cardiometabolic effects of Mildronate® [10].



зультатам лечения Милдронатом ишемических поражений мозга, которые объясняют комплексное действие Милдроната на ряд патогенетических факторов, вызывающих повреждение нейронов при ишемии. Можно выделить два основных пути влияния Милдроната на нервную систему, которые реализуются несколькими параллельными механизмами. Положительное влияние на функциональную способность мозговых сосудов и кровоснабжение мозга в основном объясняется механизмами действия препарата, зависящими от NO, и наибольший вклад в благоприятное воздействие Милдроната на ЦНС, возможно, вносит именно это действие. Однако, по мнению авторов других исследований, клиническая эффективность Милдроната также сопряжена с уменьшением интенсивности перекисного окисления липидов и увеличением активности эндогенных антиоксидантов, а также со стимулированием выработки нейротрофических факторов, таких как цилиарный фактор [11–14]. Учитывая многофакторный механизм действия Милдроната и данные, полученные в предыдущих наблюдениях, интересно было бы оценить возможность влияния данной терапии на прогноз развития ишемических событий, используя новый прогностический маркер – антитела к NR2-субъединице NMDA-рецепторов.

Целью настоящего открытого рандомизированного контролируемого исследования являлось изучение динамики уровня антител к NR2-субъединице NMDA-рецепторов у пациентов, перенесших первый ИИ, на фоне применения препарата Милдронат® в дозе 1000 мг/сут.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 45 пациентов (25 мужчин и 20 женщин) в возрасте от 45 до 83 лет на момент развития первого ИИ, поступивших на реабилитацию в стационарное отделение с круглосуточным пребыванием Центра патологии речи и нейрореабилитации.

Критерии включения пациентов в исследование:

- Все пациенты перенесли первый ИИ в бассейне левой средней мозговой артерии.
- Диагноз ИИ, верифицированный данными магнитно-резонансной томографии (МРТ)/компьютерной томографии головного мозга. Допускались наличие признаков хронической ишемии головного мозга, указания о возможном перенесении транзиторных ишемических атак.
- Госпитализация в период от 1 мес до 1 года после развития ИИ.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- Повторный ИИ.
- Локализация очага не в доминантном полушарии головного мозга.
- Паренхиматозное либо субарахноидальное кровоизлияние.
- Эпилептический синдром в анамнезе или в структуре настоящего заболевания.
- Приверженность алкоголизации.
- Острые или хронические психиатрические заболевания.
- Установленная гиперчувствительность к мельдонию.

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

- Антропометрические измерения: масса тела, рост, расчет индекса массы тела (ИМТ), измерение объема бедер, объема талии.
- Электрокардиография в 12 стандартных отведениях.
- Электроэнцефалография по стандартной методике, для исключения эпилептических паттернов.
- МРТ головного мозга для верификации очагового поражения головного мозга, анализа топике и размеров постинсультных изменений, наличия признаков хронической ишемии.

- Проведено двукратное исследование в крови антител к NR2 субъединице NMDA-рецепторов, в начале курса лечения и по его завершении.

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

Определение антител к белку NR2 в плазме проводилось двукратно у каждого включенного в исследование пациента с помощью наборов Gold Dot Test (CIS Biotech, Inc., Atlanta, GA) на микропланшетном фотометре III поколения Ридер Униплан-9213 (ЗАО «ПИКОН», Россия).

Все включенные в исследование пациенты были рандомизированы в следующие группы: 1-ю (n=30) – в которой пациентам в комплекс нейрореабилитации был включен Милдронат® в капсулах по 500 мг 2 раза в день на протяжении 45 дней; 2-ю (n=15) – в которой Милдронат® не применялся.

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией, принятой в июне 1964 г. и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия). 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 $p < 0,05$.

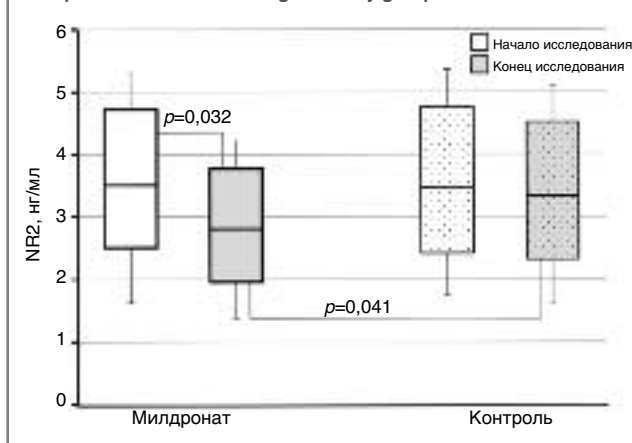
Результаты и обсуждение

В исследовании приняли участие 45 больных (25 мужчин и 20 женщин), возраст пациентов в 1-й группе составил 62 (55; 72) года (n=30), во 2-й группе – 64 (58; 69) года (n=15).

Результаты динамической оценки маркера развития ишемии в ЦНС – концентрации антител к NR2-субъединице NMDA-рецепторов глутамата в крови в зависимости от распределения в группы представлены на рис. 2 в виде Me (50%) и 25 и 75-й перцентили. Как видно на рис. 2, исходно две группы достоверно не различались по уровню антител к NR2-субъединице NMDA-рецепторов в крови. Однако на момент окончания наблюдения сравнение групп по критерию Манна-Уитни показало достоверную разницу между ними в изменениях концентрации данного маркера ишемии ЦНС ($p=0,041$). Методом с применением критерия Уилкоксона было показано, что терапия Милдронатом оказывает значимое влияние на уменьшение концентрации в крови антител к NR2-субъединице NMDA-рецепторов глутамата, и изменение концентрации в 1-й группе составило 0,66 нг/мл (0,46; 0,77; $p=0,032$). В группе контроля изменения в концентрации антител к NR2-субъединице NMDA-рецепторов глутамата были минимальны и не носили достоверный характер. На основании полученных данных можно сделать вывод, что включение в терапию нейрореабилитационного периода препарата Милдронат® в дозе 1000 мг/сут в течение 45 дней приводит к достоверному уменьшению концентрации в крови маркера развития ишемии в ЦНС – антител к NR2-субъединице NMDA-рецепторов глутамата, что может свидетельствовать об уменьшении ишемического повреждения в ЦНС и, возможно, об улучшении прогноза в отношении развития повторных ишемических событий, а также увеличению восстановительного потенциала, как это и было показано в не-

Рис. 2. Динамика изменения концентрации антител к NR2-субъединице NMDA-рецепторов глутамата в группах.

Fig. 2. Dynamics of antibodies to NR2-subunit of NMDA glutamate receptor concentration change in study groups.



давних наблюдениях [11–14]. Можно предположить, что положительный эффект Милдроната, связанный с достоверным уменьшением концентрации маркера ишемии, может быть опосредован его влиянием на микроциркуляцию и выраженную нейропротекцию [9, 10]. Эффективность применения Милдроната у пациентов с разными ЦВЗ, в том числе с ИИ, ранее была показана в ряде рандомизированных контролируемых исследований [10–14]. Данные, полученные в настоящем исследовании, согласуются с результатами других наблюдений и открывают дополнительные перспективы по применению препарата Милдронат® в дозе 1000 мг/сут на протяжении 45 дней у пациентов, перенесших первый ИИ.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Стаховская Л.В., Котов С.В., Исакова Е.В. Инсульт: руководство для врачей. Под общ. ред. Л.В.Стаховской. М: Медицинское информационное агентство, 2013. [Stakhovskaia L.V., Kotov S.V., Isakova E.V. Insult: rukovodstvo dlia vrachei. Pod obshch. red. L.V.Stakhovskoi. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2013 (in Russian).]
2. Фоякин А.В., Гераскина Л.А. Современные стратегии вторичной профилактики ишемического инсульта. Неврология и ревматология. (Прил. к журн. Consilium Medicum). 2011; 2: 17–21. [Foniakin A.V., Geraskina L.A. Sovremennye strategii vtorichnoi profilaktiki ishemicheskogo insulta. Neurology and Rheumatology. (Suppl. Consilium Medicum). 2011; 2: 17–21 (in Russian).]
3. Шишкова В.Н. Современные аспекты профилактики ишемического инсульта в практике интерниста. Consilium Medicum. 2018; 12 (20): 80–5. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.180158 [Shishkova V.N. Modern aspects of ischemic stroke prevention in internal medicine specialists practice. Consilium Medicum. 2018; 20 (12): 80–85. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.180158 (in Russian).]
4. Силина Е.В., Румянцева С.А., Белевич С.Б., Меньшова Н.И. Закономерности течения свободнорадикальных процессов и прогноз ишемического и геморрагического инсульта. Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2011; 12 (2): 36–42. [Silina E.V., Rumiantseva S.A., Bolevich S.B., Men'shova N.I. Zakonomernosti techeniya svobodnoradikal'nykh protsessov i prognoz ishemicheskogo i gemorragicheskogo insulta. Zhurn. nevropatologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova. 2011; 12 (2): 36–42 (in Russian).]
5. 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'iaconov M.M. et al. Noveye biomarkery porazhenii mozga. Neuroimmunologia. 2009; 7 (2): 18–23. (in Russian).]
6. Weissman JD, Khunteev 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.

7. Очколяс В.Н., Сокуренок Г.Ю. Уровень аутоантител к NR2A-субъединице NDMA-рецепторов глутамата как объективный критерий эффективности мозгового кровотока у больных с ишемической болезнью головного мозга. Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2013; 4: 48–54. [Ochkolias V.N., Sokurenko G.Iu. Uroven' autoantitel k NR2A-sub'edinitse NDMA-retseptorov glutamata kak ob'ektivnyi kriteriiy effektivnosti mozgovogo krovotoka u bol'nykh s ishemicheskoi bolezniu golovnogogo mozga. Mediko-biologicheskii i sotsial'no-psikhologicheskii problemy bezopasnosti v chrezvychainykh situatsiiakh. 2013; 4: 48–54 (in Russian).]
8. Shu Sh, Pei L, Lu Yo. Promising targets of cell death signaling of NR2B receptor subunit in stroke pathogenesis. Regen Med Res 2014; 2 (1): 8.
9. Шишкова В.Н. Коморбидность и полипрагмазия: фокус на цитопroteкцию. Consilium Medicum. 2016; 18 (12): 73–9. [Shishkova V.N. Comorbidity and polypharmacy: focus on cytoprotection. Consilium Medicum. 2016; 18 (12): 73–9 (in Russian).]
10. Шишкова В.Н. Рациональный подход к решению кардиометаболических проблем в терапии коморбидных пациентов. Врач. 2018; 11: 3–11. [Shishkova V.N. Ratsional'nyi podkhod k resheniiu kardiometabolicheskikh problem v terapii komorbidnykh patsientov. Vrach. 2018; 11: 3–11 (in Russian).]
11. Шишкова В.Н., Зотова Л.И., Малиюкова Н.Г. Возможность повышения эффективности ранней комплексной реабилитации у пациентов с постинсультной афазией. Врач. 2018; 6: 39–44. [Shishkova V.N., Zotova L.I., Maliukova N.G. Vozmozhnost' povysheniia effektivnosti rannei kompleksnoi reabilitatsii u patsientov s postinsul'tnoi afaziei. Vrach. 2018; 6: 39–44 (in Russian).]
12. Shishkova V. An assessment of meldonium therapy effect on ciliary neurotrophic factor level in patients with post stroke aphasia and diabetes mellitus. Eur Stroke J 2001; 2 (IS): 364–5.
13. Максимова М.Ю., Федорова Т.Н., Шарыпова Т.Н. Применение Милдроната в лечении больных с нарушениями мозгового кровообращения. Фарматека. 2013; 9: 84–94. [Maksimova M.Iu., Fedorova T.N., Sharypova T.N. Primenenie Mildronata v lechenii bol'nykh s narusheniami mozgovogo krovoobrashcheniia. Farmateka. 2013; 9: 84–94 (in Russian).]
14. Максимова М.Ю., Кистенев Б.А., Домашенко М.А. и др. Клиническая эффективность и антиоксидантная активность милдроната при ишемическом инсульте. Рос. кардиол. журн. 2009; 4 (78): 54–62. [Maksimova M.Iu., Kistenev B.A., Domashenko M.A. et al. Klinicheskaia effektivnost' i antioksidantnaia aktivnost' mildronata pri ishemicheskom insul'te. Ros. kardiol. zhurn. 2009; 4 (78): 54–62 (in Russian).]
15. Дамбинова С.А., Алиев К.Т., Бондаренко Е.В. и др. Биомаркеры ишемии головного мозга как новый метод доказательства эффективности нейроцитопротекторов. Журн. неврологии и психиатрии. 2017; 5: 62–7. [Dambinova S.A., Aliev K.T., Bondarenko E.V. et al. Biomarkery ishemii golovnogogo mozga kak novyi metod dokazatel'stva effektivnosti neirotsitoprotektorov. Zhurn. nevrologii i psikiatrii. 2017; 5: 62–7 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

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

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

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.02.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.04.2019

Изучение ассоциаций полиморфных вариантов генов липидного обмена и ангиогенеза с развитием первого ишемического инсульта

В.Н.Шишкова^{✉1,2}, А.Ю.Ременник¹, В.В.Валяева¹, Т.В.Адашева², Л.В.Стаховская³, Л.А.Скипетрова¹, Р.А.Черемин¹, В.М.Шкловский¹

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;

³ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

✉veronika-1306@mail.ru

Аннотация

Обсуждение. Ишемический инсульт (ИИ) является сложным многофакторным заболеванием с разноплановым наследственным компонентом. Полиморфные варианты генов аполипопротеина В (APOB), аполипопротеина А-V (APOA-V), аполипопротеина С-IV (APOC-IV), аполипопротеина H (APOH), аполипопротеина D (APOD), ангиопоединподобного белка 4 (ANGPT4), отвечающих за липидный обмен и сосудистую регенерацию, могут рассматриваться как перспективные, однако до настоящего времени не были изучены в комплексе, в однородной группе, на предмет возможной ассоциации с развитием первого ИИ.

Цель. Изучить взаимосвязи между полиморфными вариантами следующих генов: APOH, APOD, APOE, APOA5, APOC4, ANGPT4 и развитием первого ИИ.

Материалы и методы. Исследованы частоты аллелей и генотипов для 6 однонуклеотидных полиморфных вариантов генов у 200 пациентов, которые перенесли первый ИИ, и 115 человек, не переносивших инсульт, соответствующих по полу, возрасту и месту проживания группе пациентов. Всем участникам исследования проводили забор крови для генотипирования по методу J.Hixson и D.Vernier. Выделение геномной дезоксирибонуклеиновой кислоты из крови производили, используя метод магнитных частиц на автоматизированной системе для экстракции нуклеиновых кислот Chemagen Prepito (ABBIS, Германия). Для типирования однонуклеотидных полиморфизмов производили анализ распознавания аллелей методом полимеразной цепной реакции с использованием готовых зондов TaqMan, имеющих идентификационный номер Assay ID (Applied Biosystems, США). Амплификацию полиморфных участков исследуемых генов проводили на амплификаторе 7500 Real-Time PCR System (Applied Biosystems, США). Условия амплификации были стандартные и соответствовали таковым, указанным поставщиком реагентов для каждого Assay ID. Обозначения генотипов даны в соответствии с международной базой данных db SNP (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>).

Результаты. Для полиморфизмов APOD (rs7659) и APOA5 (rs619054) получено значимое различие между группами в распределении минорных аллелей и генотипов.

Заключение. Обнаружена достоверная связь между однонуклеотидными полиморфизмами генов APOD (rs7659) и APOA-V (rs619054) с развитием первого ИИ в изучаемых группах.

Ключевые слова: ишемический инсульт, генетика ишемического инсульта, полиморфизм генов.

Для цитирования: Шишкова В.Н., Ременник А.Ю., Валяева В.В. и др. Изучение ассоциаций полиморфных вариантов генов липидного обмена и ангиогенеза с развитием первого ишемического инсульта Consilium Medicum. 2019; 21 (2): 48–52. DOI: 10.26442/20751753.2019.2.190211

Original Article

Study of associations of polymorphic variants of lipid metabolism genes and angiogenesis with first ischemic stroke

Veronika N. Shishkova^{✉1,2}, Alla Yu. Remennik¹, Vera V. Valyaeva¹, Tatiana V. Adasheva², Ludmila V. Stakhovskaya³, Ludmila A. Skipetrova¹, Roman A. Cheremin¹, Viktor M. Shklovskii¹

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

²A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

✉veronika-1306@mail.ru

Abstract

Introduction. Ischemic stroke (IS) is a complex multifactorial disorder with heterogeneous congenital component. Polymorphic variants of genes of apolipoprotein B (APOB), apolipoprotein A-V (APOA-V), apolipoprotein C-IV (APOC-IV), apolipoprotein H (APOH), apolipoprotein D (APOD), angiopoietin-related protein 4 (ANGPT4) that regulate lipid metabolism and vascular regeneration, may be regarded as perspective ones. Although until recently they were not studied in complex, in a homogeneous group from the perspective of possible association with first IS development.

Aim. To study association between polymorphic variants of the following genes: APOH, APOD, APOE, APOA5, APOC4, ANGPT4 and first IS development.

Materials and methods. Frequencies of alleles and genotypes of single nucleotide polymorphic gene variants in 200 patients after first IS and in 115 people without stroke matched by sex, age and place of residence were studied. Blood was taken from all study participants in order to perform genotyping assay using protocol by J.Hixson and D.Vernier. Genomic deoxyribonucleic acid extraction from blood was performed using magnetic beads technology on an automated system for nucleic acid extraction Chemagen Prepito (ABBIS, Germany). For single nucleotide polymorphisms typing alleles identification analysis was performed using polymerase chain reaction with prepared TaqMan probes with Assay ID identification number (Applied Biosystems, USA). Amplification of polymorphic regions of the genes was performed with the use of 7500 Real-Time PCR System (Applied Biosystems, USA). Standard amplification conditions were used that were compatible with those defined by chemical agents supplier for each Assay ID. Genotypes nomenclature is given in accordance with international database db SNP (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>).

Results. Significant differences between groups in distribution of minor alleles and genotypes were acquired for APOD (rs7659) and APOA5 (rs619054) polymorphisms.

Conclusion. Significant association of single nucleotide APOD (rs7659) and APOA-V (rs619054) genes polymorphisms with first IS development was found in study groups.

Key words: ischemic stroke, ischemic stroke genetics, gene polymorphism.

For citation: Shishkova V.N., Remennik A.Yu., Valyaeva V.V. et al. Study of associations of polymorphic variants of lipid metabolism genes and angiogenesis with first ischemic stroke. Consilium Medicum. 2019; 21 (2): 48–52. DOI: 10.26442/20751753.2019.2.190211

Актуальность вопроса первичной и вторичной профилактики ишемического инсульта (ИИ) подтверждается высоким уровнем социальной значимости заболевания, а также лидирующей позицией в структуре смертности и инвалидизации населения практически всех стран в современном мире, в том числе и Российской Федерации [1, 2]. ИИ является сложным многофакторным заболеванием с разноплановым наследственным компонентом, широко обсуждаемым сегодня [3, 4]. Проведенные исследования показали, что в развитии первого и повторного ИИ важную роль играют модифицируемые факторы риска (артериальная гипертензия любой этиологии, фибрилляция предсердий, сахарный диабет, дислипидемия, гемореологические нарушения) и немодифицируемые факторы риска (пол, возраст, этническая принадлежность и наследственность). Описано влияние генетических факторов, контролирующих процессы сосудистого воспаления, коагуляции, тромбообразования, обмена липидов, активацию ренин-ангиотензиновой системы, функционирование антиоксидантной системы и т.д. [5–7]. В настоящее время ведется поиск новых генов и метаболических маркеров для оценки возможных ассоциаций с развитием инсульта [8, 9]. Однако, несмотря на многочисленные работы, направленные на поиск новых сочетаний факторов риска, определяющих многофакторную предрасположенность к ИИ, проблема еще далека от завершения [10, 11].

Полиморфные варианты генов аполипопротеина В (APOB), аполипопротеина А-V (APOA-V), аполипопротеина С-IV (APOC-IV), аполипопротеина Н (APOH), аполипопротеина D (APOD), ангиопоэтинподобного белка 4 (ANGPT4), отвечающих за липидный обмен и сосудистую регенерацию, могут рассматриваться как перспективные, однако до настоящего времени не были изучены в комплексе, в однородной группе, на предмет возможной ассоциации с развитием первого ИИ [12, 13].

Целью исследования являлось изучение взаимосвязи между различными полиморфными вариантами следующих генов: APOH, APOD, APOE, APOA-V, APOC-IV, ANGPT4 и развитием первого ИИ.

Материалы и методы

В исследование случай-контроль включили 200 больных, перенесших первый ИИ и поступавших на лечение в неврологические стационары ГБУЗ «Центр патологии речи и нейрореабилитации» г. Москвы. Контрольную группу составили 115 человек, не переносивших ИИ, соответствующих по полу и возрасту группе пациентов.

Всего в исследование случай-контроль были отобраны 315 человек.

Критерии отбора для группы «пациенты»:

- мужчины и женщины в возрасте 45–80 лет, проживающие на территории Москвы более 20 лет до момента включения в настоящее исследование;
- перенесшие первый ИИ в течение последних 6 мес до момента включения в исследование.

Критерии отбора для группы «контроль»:

- мужчины и женщины в возрасте 45–80 лет, проживающие на территории Москвы более 20 лет до момента включения в настоящее исследование;
- не переносившие ИИ.

Критерии исключения из исследования для обеих групп:

- наличие подтвержденных семейных моногенных форм заболеваний, предрасполагающих к развитию ИИ: болезнь Фабри, синдром Марфана, синдром Элерса–Данлоса тип IV, CADASIL (артериопатия церебральная аутосомно-доминантная с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией) и т.д.;
- фибрилляция предсердий;
- беременность;
- алкоголизм и наркомания;
- острые или хронические психиатрические заболевания;
- терминальные состояния.

Верификация ИИ в группе пациентов осуществлялась с помощью магнитно-резонансной томографии. Невролог осматривал всех пациентов, отобранных для участия в исследовании. На каждого, включенного в исследование, заполнялось досье с основной информацией о месте рождения и постоянного проживания, этнической самоидентификации, перенесенных заболеваниях, травмах, операциях, статусу курения, употребления алкоголя и наркотических веществ, а также наследственный анамнез по инсульту и другим, не только сердечно-сосудистым, но и наследственным соматическим и психическим заболеваниям. Все участники исследования подписывали форму информированного согласия. Материалом для генетического исследования являлась цельная кровь пациентов.

Всем участникам исследования проводили забор крови для генотипирования по методу J.Nixson и D.Vernier [14]. Выделение геномной дезоксирибонуклеиновой кислоты из крови производили, используя метод магнитных частиц на автоматизированной системе для экстракции нуклеиновых кислот Chemagen Prepito (ABBIS, Германия). Для типирования однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) производили анализ распознавания аллелей методом полимеразной цепной реакции с использованием готовых зондов TaqMan, имеющих идентификационный номер Assay ID (Applied Biosystems, США). Амплификацию полиморфных участков исследуемых генов проводили на амплификаторе 7500 Real-Time PCR System (Applied Biosystems, США). Условия амплификации были стандартные и соответствовали таковым, указанным поставщиком реагентов для каждого Assay ID. Обозначения генотипов даны в соответствии с международной базой данных db SNP (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>).

Для статистической обработки результатов применяли программу SPSS Version 20. Распределение аллелей и генотипов проверяли на отклонение от равновесия Харди–Вайнберга. Сравнение групп осуществлялось с помощью критерия χ^2 , а также рассчитывалось отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ). Критическое значение уровня значимости принималось равным 5%.

Таблица 1. Характеристика популяции пациентов
Table 1. Characteristics of patients population

	Пациенты, %	Контроль, %	Уровень значимости, p
Женщины/мужчины	45/56	48/52	>0,05
Наследственность по ИИ	59	53	>0,05
Курение	61	66	>0,05
Артериальная гипертензия	65	61	>0,05
Сахарный диабет	34	38	>0,05
Фибрилляция предсердий	0	0	–

Таблица 2. ОШ развития ИИ в московской популяции в зависимости от генотипа Table 2. Odds ratio of ischemic stroke development in Moscow population depending on genotype						
Аллели и генотипы	n/частота аллелей и генотипов		Значение χ^2	Уровень значимости, <i>p</i>	ОШ	
	пациенты	контроль			значение	ДИ 95%
<i>APOH Rs4581</i>						
Аллель С	283/0,708	140/0,737	0,55	0,460	0,86	0,59–1,27
Аллель А	117/0,293	50/0,263			1,16	0,79–1,71
Генотип С/С	101/0,505	55/0,579	2,19	0,340	0,74	0,45–1,21
Генотип А/С	81/0,405	30/0,316			1,47	0,88–2,47
Генотип А/А	18/0,090	10/0,105			0,84	0,37–1,90
<i>APOD Rs7659</i>						
Аллель Т	299/0,747	95/0,609	10,43	0,001	1,90	1,28–2,82
Аллель С	101/0,253	61/0,391			0,53	0,36–0,78
Генотип Т/Т	116/0,580	32/0,410	9,27	0,010	1,99	1,17–3,38
Генотип С/Т	67/0,335	31/0,397			0,76	0,44–1,31
Генотип С/С	17/0,085	15/0,192			0,39	0,18–0,83
<i>APOE Rs5174</i>						
Аллель Т	190/0,477	113/0,518	0,95	0,33	0,85	0,61–1,18
Аллель С	208/0,523	105/0,482			1,18	0,85–1,64
Генотип Т/Т	49/0,246	30/0,275	1,04	0,59	0,86	0,51–1,46
Генотип С/Т	92/0,462	53/0,486			0,91	0,57–1,45
Генотип С/С	58/0,291	26/0,239			1,31	0,77–2,24
<i>APOA5 Rs619054</i>						
Аллель G	200/0,758	108/0,667	4,83	0,03	1,56	1,05–2,33
Аллель А	96/0,242	54/0,333			0,64	0,43–0,95
Генотип G/G	115/0,581	33/0,407	7,22	0,03	2,02	1,19–3,41
Генотип A/G	70/0,354	42/0,519			0,51	0,30–0,86
Генотип A/A	13/0,066	6/0,074			0,88	0,32–2,40
<i>Ангиопоэтин-4 Rs1044250</i>						
Аллель Т	126/0,315	52/0,277	0,89	0,34	1,20	0,82–1,76
Аллель С	274/0,685	136/0,723			0,83	0,57–1,22
Генотип Т/Т	18/0,090	6/0,064	0,97	0,62	1,45	0,56–3,78
Генотип С/Т	90/0,450	40/0,426			1,10	0,67–1,81
Генотип С/С	92/0,460	48/0,511			0,82	0,50–1,33
<i>APOC4 Rs1132899</i>						
Аллель Т	188/0,464	129/0,439	0,34	0,56	1,11	0,75–1,55
Аллель С	154/0,536	101/0,561			0,90	0,65–1,27
Генотип Т/Т	52/0,241	37/0,200	0,68	0,71	1,27	0,71–2,27
Генотип С/Т	74/0,446	55/0,478			0,88	0,54–1,41
Генотип С/С	40/0,313	23/0,322			0,96	0,58–1,60

Результаты и обсуждение

Все участники исследования были сопоставимы по полу, возрасту и территории постоянного проживания последние 20 лет, имели сопоставимое распределение в группах сопутствующей патологии (табл. 1). Возраст пациентов в группе перенесших первый ИИ, составил 61 [56; 67] год, в группе контроля – 58 [50; 68] лет.

Оценка влияния полиморфных вариантов генов, кодирующих липидный обмен и ангиогенез, представлена в табл. 2. Распределение аллелей и генотипов для генов: АРОС-IV (rs1132899), АРОН (rs4581), ANGPT4 (rs1044250) и АРОЕ (rs5174) не показало достоверной связи с развитием первого ИИ в изучаемых группах. Однако для ОНП

АРОД (rs7659) было получено значимое различие в распределении минорного аллеля Т, которое составило: 74,7% в группе пациентов и 60,9% в группе контроля ($p=0,001$, ОШ 1,90, 95% ДИ 1,28–2,82). При оценке распределения генотипов между группами также было получено достоверное различие ($p=0,010$), доля генотипа ТТ в группе контроля составила 41,0%, а в группе больных, перенесших первый ИИ, – 58,5%, что превышает частоту распространения генотипа ТТ в группе ИИ в сравнении с группой контроля приблизительно в 1,4 раза. На основании полученных результатов можно предположить связь между присутствием минорного аллеля Т и возрастанием шансов развития ИИ. Наши результаты согласуются с современными дан-

ными, полученными исследователями в связи с возрастающим интересом к роли АРОД в развитии таких неврологических заболеваний, как ИИ, болезнь Альцгеймера, а также старении. Предполагается, что АРОД связан с ИИ не только в силу его способности влиять на липидный обмен, но также путем модулирования окислительного стресса и синаптической пластичности, влияя на выживаемость клеток [15–17].

Для ОНП АРОА-V (rs619054) также было получено значимое различие в распределении минорного аллеля G, доля которого составила в группе пациентов 75,8%, а в группе контроля – 66,7% ($p=0,030$, ОШ 1,56, 95% ДИ 1,05–2,33), доля генотипа GG составила 58,1% в группе пациентов и 40,7% в группе контроля ($p=0,030$, ОШ 2,02, 95% ДИ 1,19–3,41), что превышает частоту распространения генотипа GG в группе ИИ в сравнении с группой контроля приблизительно в 1,5 раза. Эффекты АРОА-V по регулированию уровня триглицеридов (ТГ) в крови хорошо описаны, так как он одновременно является стимулятором АРОС-II зависимого липолиза ТГ под действием липопротеинлипазы и ингибитором синтеза ТГ в печени [18, 19]. Также недавние исследования показали связь полиморфизма гена АРОА-V не только с повышенным уровнем ТГ, но и со значительным риском развития ИИ, что согласуется с нашими данными [20–23].

Таким образом, в результате выполненного исследования 6 ОНП генов, выбранных из группы, контролирующей липидные и сосудистые факторы, и возможно влияющих на риск развития ИИ, не обнаружено достоверной связи между различными вариантами аллельного полиморфизма генов АРОЕ (rs5174), АРОС-IV (rs1132899), АРОН (rs4581), ANGPT4 (rs1044250) с развитием первого ИИ в изучаемых группах. Однако для двух исследованных ОНП – АРОД (rs7659) и АРОА-V (rs619054) – были получены значимое различие в распределении минорных аллелей и достоверная связь с развитием первого ИИ в группе пациентов, проживающих в Москве. Настоящие результаты согласуются с результатами недавно опубликованных международных исследований, полученных в разных территориальных и этнических группах [15–23], что может свидетельствовать о значимом вкладе в патогенез ИИ факторов, контролирующих процессы липидного обмена и функционирования антиоксидантной системы.

Заключение

Таким образом, на основании полученных результатов можно сделать вывод о том, что в изучаемых группах только для двух из 6 исследованных ОНП – АРОД (rs7659) и АРОА-V (rs619054) – была отмечена достоверная связь с развитием первого ИИ. Проведение исследований по изучению взаимосвязи ОНП различных генов, контролирующих процессы, патогенетически связанные с развитием ИИ, позволяет, с одной стороны, лучше понять причины и механизмы развития заболевания, а с другой – разработать скрининговые молекулярно-генетические тесты для определения риска развития ИИ, а также программ профилактики.

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., Stakhovskaia L.V. Problema insul'ta v Rossiiskoi Federatsii: vremia aktivnykh sovmestnykh deistvii. Zhurn. nevrologii i psikhiiatrii. 2007; 8: 4–10 (in Russian).]
- Стаховская Л.В., Котов С.В., Исакова Е.В. Инсульт: руководство для врачей. Под общ. ред. Л.В.Стаховской. М.: Мед. информ. агентство, 2013. [Stakhovskaia L.V., Kotov S.V., Isakova E.V. Insul't: rukovodstvo dlia vrachei. Pod obshch. red. L.V.Stakhovskoi. Moscow: Med. inform. agentstvo, 2013. (in Russian).]
- Скворцова В.И., Шетова И.М., Шамалов Н.А. и др. Анализ ассоциации ДНК-маркеров с риском развития церебрального инсульта у лиц из славянской популяции. Вестн. Российского государственного медицинского университета. 2011; 6: 62–6. [Skvortsova V.I., Shetova I.M., Shamalov N.A. et al. Analiz assotsiatsii DNK-markeroev s riskom razvitiia tserebral'nogo insul'ta u lits iz slavianskoi populatsii. Vestn. Rossiiskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2011; 6: 62–6 (in Russian).]
- Торшин И.Ю., Громова О.А., Никонов А.А. Гены и цереброваскулярная патология, гены и нуклеотидные полиморфизмы при отдельных видах физиологических сдвигов и патологических процессов. Журн. неврологии и психиатрии (Прил. «Инсульт»). 2009; 5: 77–83. [Torshin I.Yu., Gromova O.A., Nikonov A.A. Geny i tserebrovaskuliarnaia patologii, geny i nukleotidnye polimorfizmy pri otdel'nykh vidakh fiziologicheskikh sdvigoev i patologicheskikh protsessov. Zhurn. nevrologii i psikhiiatrii (Pril. "Insul't"). 2009; 5: 77–83 (in Russian).]
- Limborska S, Khrunin A, Verbenko D. Minisatellite DNA Markers in Population Studies. In: Population genetics. Ed. M.Carmen Fust. Intech, Rijeka, 2012; p. 55–86.
- Боринская С.А., Кальина Н.П., Санина Е.Д. Полиморфизм гена аполипопротеина Е в популяциях России и сопредельных стран. Генетика. 2007; 43 (10): 1434–9. [Borinskaya S.A., Kal'ina N.P., Sanina E.D. Polimorfizm gena apolipoproteina E v populatsiiakh Rossii i sopredel'nykh stran. Genetika. 2007; 43 (10): 1434–9 (in Russian).]
- Заседателев А.С., Скворцова В.И. Анализ ассоциации полиморфных маркеров генов ренин-ангиотензиновой системы и системы гемостаза с ишемическим инсультом среди русских Центральной России. Молекулярная биология. 2012; 46 (2): 214–23. [Zasedatelev A.S., Skvortsova V.I. Analiz assotsiatsii polimorfnykh markerov genov renin-angiotenzinovoii sistemy i sistemy gemostaza s ishemicheskim insul'tom sredi russkikh Tsentral'noi Rossii. Molekuliarnaia biologii. 2012; 46 (2): 214–23 (in Russian).]
- Шишкова В.Н., Адашева Т.В., Ременник А.Ю. и др. Изучение ассоциаций полиморфных вариантов генов липидного и углеводного обменов, сосудистого воспаления и нейротрансмиссивных систем с развитием первого ишемического инсульта. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017; 16 (5): 27–31. [Shishkova V.N., Adasheva T.V., Remennik A.Yu. et al. Izuchenie assotsiatsii polimorfnykh variantov genov lipidnogo i uglevodnogo obmenov, sosudistogo vospaleniia i neurotransmitternykh sistem s razvitiem pervogo ishemicheskogo insul'ta. Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika. 2017; 16 (5): 27–31 (in Russian).]
- Авдонова М.А., Наседкина Т.В., Иконникова А.Ю. и др. Исследование ассоциации полиморфных маркеров генов F12, PON1, PON2, NOS2, PDE4D, HIF1a, GP1ba, CYP11B2 с ишемическим инсультом среди русского населения Центральной России. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2012; 112 (2): 51–4. [Avdonina M.A., Nasedkina T.V., Ikonnikova A.Yu. et al. Issledovanie assotsiatsii polimorfnykh markerov genov F12, PON1, PON2, NOS2, PDE4D, HIF1a, GP1ba, CYP11B2 s ishemicheskim insul'tom sredi russkogo naseleniia Tsentral'noi Rossii. Zhurn. nevrologii i psikhiiatrii im. S.S.Korsakova. 2012; 112 (2): 51–4 (in Russian).]
- Fornage M. Genetics of stroke. Curr Atheroscler Rep 2009; 11: 167–74.
- Matarin M, Brown WM, Dena H et al. Candidate gene polymorphisms for ischemic stroke. Stroke 2009; 40: 3436–42.
- Dichgans M, Hegele RA. Update on the genetics of stroke and cerebrovascular disease 2008. Stroke 2009; 40: 289–91.
- Парфенов М.Г., Титов Б.В., Судомоина М.А. и др. Комплексный анализ генетической предрасположенности к ишемическому инсульту у русских. Молекулярная биология. 2009; 43: 937–45. [Parfenov M.G., Titov B.V., Sudomoina M.A. et al. Kompleksnyi analiz geneticheskoi predraspolozhennosti k ishemicheskomu insul'tu u russkikh. Molekuliarnaia biologii. 2009; 43: 937–45 (in Russian).]
- Hixson JE, Vernier DT. Restriction isotyping of human apolipoprotein E by gene amplification and cleavage with HhaI. J Lipid Res 1990; 31 (3): 545–8.
- Lövkvist H, Jönsson AC, Luthman H et al. Variations in apoapoliipoprotein D and sigma non-opioid intracellular receptor 1 genes with relation to risk, severity and outcome of ischemic stroke. BMC Neurology 2014; 14: 191–200.
- Camato R, Marcel YL, Milne RW et al. Protein polymorphism of human plasma apolipoprotein D antigenic epitope. J Lipid Res 1989; 30 (6): 865–75.
- Waldner A, Dassati S, Redl B et al. Apolipoprotein D concentration in human plasma during adding and in Parkinson's disease: a cross-sectional study. Parkinsons Dis 2018; article ID 3751516.
- Pedro-Botet J, Senti M, Noguez X et al. Lipoprotein and apolipoprotein profile in men with ischemic stroke. Stroke 1992; 23 (11): 1556–62.
- Сизов А.В., Гавабри К.Г., Ковалев Ю.П. и др. Гиперлипидемия V типа. Медицина: теория и практика. 2017; 2 (2): 9–13. [Sizov A.V., Gavabri K.G., Kovalev Yu.P. et al. Gipерlipidemiia V tipa. Meditsina: teoriia i praktika. 2017; 2 (2): 9–13 (in Russian).]

20. Wang Y, Liu F, Li L et al. The association between apolipoprotein A1-C3-A5 gene cluster promoter polymorphisms and risk of ischemic stroke in the northern Chinese Han population. *J Int Med Res* 2017; 45 (6): 2042–52.
21. Pi Y, Zhang L, Yang Q et al. Apolipoprotein A5 gene promoter region-1131T/C polymorphism is associated with risk of ischemic stroke and elevated triglyceride levels: a meta-analysis. *Cerebrovasc Dis* 2012; 33 (6): 558–65.
22. Járomi L, Csöngéi V, Polgár N et al. Functional variants of glucokinase regulatory protein and apolipoprotein A5 genes in ischemic stroke. *J Mol Neurosci* 2010; 41 (1): 121–8.
23. Diakite B, Hamzi K, Hmimch W et al. Genetic polymorphisms of T-1131C ApoA5 and ALOX5AP SG13S114 with the susceptibility of ischemic stroke in Morocco. *J Genet* 2016; 95 (2): 303–9.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Шишкова Вероника Николаевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ГБУЗ ЦПРИН, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: veronika-1306@mail.ru

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

Валяева Вера Владиленовна – врач-лаборант клинко-биохимической лаб. ГБУЗ ЦПРИН

Адашева Татьяна Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. поликлинической терапии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»

Стаховская Людмила Витальевна – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

Скипетрова Людмила Александровна – зам. глав. врача по лечебной работе ГБУЗ ЦПРИН

Черемин Роман Авенирович – канд. мед. наук, глав. врач ГБУЗ ЦПРИН

Шкловский Виктор Маркович – акад. РАО, проф., науч. рук. ГБУЗ ЦПРИН

Veronika N. Shishkova – Cand. Sci. (Med.), Senior Res. Officer, Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation, A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: veronika-1306@mail.ru

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

Vera V. Valyaeva – doctor-laboratory assistant, Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation

Tatiana V. Adasheva – D. Sci. (Med.), Prof., A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Ludmila V. Stakhovskaya – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University

Ludmila A. Skipetrova – Deputy Chief doctor, Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation

Roman A. Cheremin – Cand. Sci. (Med.), Chief doctor, Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation

Viktor M. Shklovskii – Full Prof., Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.02.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.04.2019

Коморбидный пациент в практике невролога: возможности лечения

А.С.Чуканова, Е.И.Чуканова[✉]

ФГБОУ «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова», Москва, Россия
✉chukanova-elena@yandex.ru

Аннотация

У пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью (ХЦВН), формирующейся на фоне различных факторов риска, нередко диагностируется от 4 до 8 заболеваний, относящихся к разным медицинским специальностям. Важность рассмотрения проблемы коморбидности у пациентов с ХЦВН обусловлена ухудшением прогноза течения заболевания, резким удорожением лечения за счет проведения полифармакотерапии. Наиболее распространенными факторами риска развития как сердечно-сосудистых заболеваний в целом, так и ХЦВН являются артериальная гипертензия и сахарный диабет – две взаимосвязанные патологии, которые обладают взаимоусиливающим повреждающим действием на различные органы и системы организма, приводящие к ранней инвалидизации и смертности данных пациентов. ХЦВН, протекающая на фоне артериальной гипертензии и сахарного диабета, в подавляющем большинстве случаев сопровождается развитием диабетической полинейропатии. При выборе лечения пациентам с коморбидной патологией необходимо учитывать наличие имеющихся плеiotропных эффектов у назначаемых препаратов, что может способствовать эффективному лечению и снизить процент полипрогмазии. Такие препараты, как дипиридамо́л и тиоктовая кислота, благодаря своим многочисленным эффектам могут быть эффективны в лечении коморбидных пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения и диабетической полинейропатией.

Ключевые слова: хроническая цереброваскулярная недостаточность, диабетическая полинейропатия, факторы риска, коморбидность, полифармакотерапия, микроангиопатии, эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс, антитромботическая терапия, дипиридамо́л, тиоктовая кислота.

Для цитирования: Чуканова А.С., Чуканова Е.И. Коморбидный пациент в практике невролога: возможности лечения. Consilium Medicum. 2019; 21 (2): 53–58. DOI: 10.26442/20751753.2019.2.190266

Review

Comorbid patient in neurologist practice: possibilities of treatment

Anna S. Chukanova, Elena I. Chukanova[✉]

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
✉chukanova-elena@yandex.ru

Abstract

From 4 to 8 comorbid diseases of various categories are commonly diagnosed in patients with chronic cerebrovascular insufficiency (CVI) that develops at the background of various risk factors. The importance of comorbidity problem in patients with chronic CVI is explained with worse disease prognosis and increase of treatment cost due to the use of many different medications. The most common risk factors of both cardiovascular disorders and chronic CVI development are arterial hypertension and diabetes mellitus. These are two correlated pathologies with synergic damaging effect on various organs and systems that result in early disability and mortality of these patients. Chronic CVI comorbid with arterial hypertension and diabetes mellitus is in most cases accompanied by diabetic polyneuropathy development. When selecting treatment for patients with comorbid pathology it is necessary to consider the existing pleiotropic effects of prescribed medications that may contribute to successful treatment and reduce the percent of polypharmacy. Such medications as dipiridamol and alpha-lipoic acid may be effective in treatment of comorbid patients with chronic cerebrovascular disease and diabetic polyneuropathy due to their multiple effects.

Key words: chronic cerebrovascular insufficiency, diabetic polyneuropathy, risk factors, comorbidity, polipharmacotherapy, microangiopathies, endothelial dysfunction, oxidative stress, antithrombotic therapy, dipiridamol, alpha-lipoic acid.

For citation: Chukanova A.S., Chukanova E.I. Comorbid patient in neurologist practice: possibilities of treatment. Consilium Medicum. 2019; 21 (2): 53–58. DOI: 10.26442/20751753.2019.2.190266

По данным зарубежных исследователей, прогнозируется дальнейший рост встречаемости сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Так, распространенность ишемической болезни сердца к 2030 г. увеличится на 9,3%, артериальной гипертензии – на 9,9%, инсульта – на 25%. Специалисты США подсчитали, что если имеющаяся в настоящее время тенденция к увеличению распространенности ССЗ сохранится, то к 2030 г. прямые (медицинские) затраты на борьбу с ССЗ в США увеличатся на 200%, а непрямые (потери производительности) на 60% [1]. Аналогичные тенденции характерны и для нашей страны. По данным Федеральной службы государственной статистики (Росстат), экономический ущерб от ССЗ в России в последние годы составляет 3,5% внутреннего валового продукта страны, т.е. около 12 трлн рублей, что сопоставимо с государственными расходами на здравоохранение.

К настоящему времени в целом сформировано представление о многофакторном механизме развития недостаточности мозгового кровообращения. Хроническая цереброваскулярная недостаточность (ХЦВН), или хроническая ишемия мозга, или дисциркуляторная энцефалопатия – синдром прогрессирующего многоочагового или диффузного поражения головного мозга, клинически проявляющийся неврологическими и психоэмоциональными нарушениями [2].

Как правило, у одного пациента с ХЦВН отмечается сочетание нескольких факторов риска, отдельный вклад каждого из которых довольно сложно оценить. Каждый фактор риска развития ССЗ в известной степени является пусковым механизмом для последующего развития других факторов риска. При этом ни один из факторов риска не может целиком объяснить ни выраженность неврологических нарушений, ни характер течения заболевания, что подтверждает сложность механизмов возникновения и прогрессирования острой и хронической сосудистой мозговой недостаточности.

В 1991 г. V.Dzau и E.Braunwald высказали гипотезу о том, что последовательность развития ССЗ может быть представлена в виде сердечно-сосудистого континуума. В этой концепции были объединены патофизиологические механизмы от наличия и реализации факторов риска до формирования развития того или иного вида сосудистой недостаточности [3].

Коморбидность – сочетание у одного пациента двух или более хронических заболеваний, этиопатогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени появления вне зависимости от активности каждого из них. Наличие коморбидности резко удорожает лечение за счет проведения полифармакотерапии и существенно ухудшает прогноз [4, 5].

В среднем при обследовании пациентов пожилого и старческого возраста выявляется от 4 до 8 ведущих заболеваний. Коморбидный пациент наблюдается разными специалистами, каждый из них выписывает несколько препаратов для лечения заболевания по профилю обращения, поэтому наличие нескольких заболеваний у одного пациента приводит к полифармакотерапии, направленной на коррекцию различных патологических состояний. Чем старше пациент и чем больше у него заболеваний, тем вероятность политерапии выше [4]. Анализ 1 808 015 амбулаторных карт пациентов Шотландии выявил, что при наличии 6 заболеваний в 45% случаев пациенты получают 5 и более препаратов [6–8].

Наиболее распространенными факторами риска развития как ССЗ в целом, так и ХЦВН являются артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет (СД). АГ является одним из наиболее важных модифицируемых факторов риска, являясь в то же время самостоятельным заболеванием. Клинически поражение головного мозга выявляется более чем у 1/2 пациентов с АГ и в 2 раза превышает распространенность поражения сердца и почек как органов-мишеней. Развитие эмоциональных и когнитивных нарушений происходит уже на начальных этапах поражения головного мозга и колеблется от легких нарушений, позволяющих жить самостоятельно, до деменции, развивающейся по мере прогрессирования цереброваскулярной недостаточности, при наличии которой больной полностью беспомощен в быту.

Важность рассмотрения проблемы сердечно-сосудистой коморбидности у пациентов с СД обусловлена нарастанием пандемии СД. СД и АГ – две взаимосвязанные патологии, которые обладают взаимоусиливающим повреждающим действием, направленным сразу на несколько органов-мишеней: сердце, сосуды центральной нервной системы, почки, сосуды сетчатки и нижних конечностей. Именно эти осложнения являются основной причиной инвалидизации и смертности больных СД [9, 10].

По данным эпидемиологических исследований, в развитых странах диабетическая полинейропатия относится к наиболее часто встречающемуся варианту периферических невропатий [11].

Полинейропатия – множественное поражение периферических нервов, представляющее собой преимущественно дистальный, симметричный моторно-сенсорный процесс, связанный с экзогенной интоксикацией либо с эндогенными метаболическими нарушениями, и проявляющийся периферическими параличами, трофическими и вегетативно-сосудистыми расстройствами [11].

В настоящее время наиболее распространенными являются следующие теории патогенеза диабетической полинейропатии [11, 12]:

- полиоловый путь утилизации глюкозы, приводящий к накоплению в нервной ткани сорбитола, фруктозы, активации протеинкиназы С, истощению миоинозитола и угнетению Na^+ - K^+ -АТФазы;
- недостаточность миоинозитола – в результате усиленного поступления глюкозы внутрь нейронов транспорт миоинозитола в клетку конкурентно ингибируется, снижается активность Na^+ - K^+ -АТФазы, что приводит к внутриклеточной аккумуляции Na^+ , задержке жидкости, отеку миелиновой оболочки, уменьшению числа глиальных клеток аксонов и в итоге – к дегенерации периферических нервов;
- прямое глюкозотоксическое действие – глюкоза в высоких концентрациях способна вступать в реакции без участия ферментов со свободными аминогруппами, включая белки периферических нервов, что приводит к нарушению их проводящей функции;
- нарушение обмена полиненасыщенных жирных кислот омега-6-ряда (дигомо-гамма-линоленовой и арахидоно-

вой), что приводит к ослаблению эндоневрального кровотока;

- оксидативный стресс, в результате которого происходит образование свободных радикалов. Патологическое действие последних проявляется в повреждении структуры и нарушении функции биологических мембран. Реактивные формы кислорода способствуют появлению дисбаланса энергетического обмена и развитию эндоневральной гипоксии. Установлено, что гипоксия и ишемия тканей сопровождаются активацией перекисного окисления липидов;
- повреждение мелких кровеносных сосудов – согласно так называемой сосудистой гипотезе, микроангиопатия сосудов, снабжающих кровью периферические нервы (*vasa nervorum*), является основной причиной повреждения нервных волокон при СД, а развившиеся в результате этого ишемия и гипоксия способствуют активации оксидативного стресса;
- снижение соотношения инсулин/С-пептид – результаты исследований показали влияние С-пептида на активность Na^+ - K^+ -АТФазы, эндотелиальной NO-синтазы, экспрессию нейротрофных факторов, регуляцию молекулярных механизмов, лежащих в основе дегенерации нервов у больных СД 1-го типа;
- иммунологический механизм – выработка организмом антител к инсулину, вызывающих комплементнезависимый, кальцийзависимый апоптоз нейронов, угнетение фактора роста нервов, что ведет к атрофии нервных волокон.

Патоморфологическим субстратом диабетической полинейропатии являются истончение миелинизированных волокон, диффузные или локальные демиелинизированные участки, дегенерация аксонов, уменьшение просвета *vasa nervorum* и утолщение базальной мембраны капилляров [13]. Принято считать, что при диабетической полинейропатии в основе развития острых и ассиметрично протекающих форм моно/полинейропатий лежат иммунные факторы (по некоторым данным, антитела к инсулину перекрестно связывают фактор роста нервов, что ведет к атрофии нервных волокон) и, возможно, ишемическое повреждение, а в основе развития хронических, симметричных форм – метаболические нарушения и микроангиопатия. Микроангиопатический компонент, как правило, присоединяется позднее и оказывает несколько меньшее патологическое воздействие.

Диабетическая микроангиопатия характеризуется микротромбозами и окклюзиями капиллярного русла, приводящими к ишемии и последующей дегенерации нервных волокон. Значимым фактором выступает эндотелиальная дисфункция, являющаяся следствием нескольких повреждающих воздействий – это метаболическое повреждение эндотелия вследствие воздействия избытков сорбитола и фруктозы, а также угнетения антиоксидантной глутатионовой системы из-за нехватки никотинамидадениндинуклеотидфосфата, который в большом количестве расходуется в полиоловом цикле. Вместе с тем конечные продукты гликирования белков индуцируют выделение провоспалительных цитокинов, обладающих известным повреждающим воздействием на эндотелиальные клетки.

Таким образом, как при развитии АГ, так и при течении СД формируются микроангиопатии, приводящие к формированию метаболических и гемодинамических нарушений. Поэтому поражение головного мозга у пациентов с АГ, в особенности в сочетании с течением СД, все чаще называют «болезнь мелких сосудов» [2, 14].

Начальным звеном данной патологической цепи, формирующейся на фоне различных факторов риска и, в частности, при формировании микроангиопатий, является развитие первичного системного гуморального ответа («цитокиновый ответ») и, в последующем, формирование

эндотелиальной дисфункции, приводящей к разрыву гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [15].

Во 2-й половине XX в. эндотелий стали рассматривать в качестве метаболически активного органа, влияющего на регуляцию тонуса сосудов и на течение различных процессов, происходящих внутри сосудистого русла. АГ, СД приводят к усугублению атеротромботического поражения артерий крупного калибра, дестабилизации атеросклеротических бляшек и возникновению эмболов. АГ и ее медиаторы (ангиотензин II) оказывают значительное влияние не только на мозговое кровообращение, но и на молекулярные и клеточные процессы в ткани мозга, что и приводит к развитию хронической церебральной ишемии (ХЦВН).

Развитие эндотелиальной дисфункции обусловлено нарушениями клеточного энергетического обмена сосудов капиллярного уровня, в том числе и микрососудов, что в первую очередь сопряжено с нарушением функций митохондрий. В генезе развития эндотелиальной дисфункции, как и в развитии ишемических и вторичных дегенеративных изменений в мозге, лежит развитие оксидативного стресса. В результате развития эндотелиальной дисфункции возникает дисбаланс между сосудорасширяющими, сосудосуживающими, антитромботическими факторами, а также между пролиферативными и провоспалительными факторами. Эндотелиальная дисфункция также тесно сопряжена с воспалением и дестабилизацией атеросклеротической бляшки. В целом иммунологическая дисфункция и воспаление являются основными факторами в генезе нарушений целостности ГЭБ.

Повреждение ГЭБ сопровождается вазогенным отеком, транссудацией плазменных белков и периваскулярным лизисом и развитием воспалительных процессов. Воспалительный процесс, затрагивающий микроциркуляторное русло, вызывает активацию глиальных клеток и секрецию медиаторов воспаления.

Развитие микроангиопатий формирует микротромбозы и окклюзии капиллярного русла, приводящие к дальнейшей ишемизации тканей. При нарушениях внутреннего эндотелиального слоя сосуда тромбоциты своим рецептором гликопротеином Ib прикрепляются к участку повреждения, взаимодействуя с коллагеновыми волокнами и фактором Виллебранда. Связывание с этими субстратами, а также с различными протромбогенными агонистами, появляющимися в плазме крови (аденозиндифосфат, тромбин, тромбоксан А₂ и др.), приво-

дит к активации тромбоцитов. Активация тромбоцитов сопровождается секрецией из них биологически активных соединений, которые могут усиливать процесс тромбообразования (аденозиндифосфат, тромбоксан А₂), стимулировать вазоконстрикцию (тромбоксан А₂), способствовать пролиферации клеток сосудистой стенки (тромбоцитарный и другие факторы роста) и стимулировать провоспалительные реакции в зоне повреждения, такие как активация эндотелия (CD40-лиганд) и привлечение лейкоцитов (хемокины и т.п.). Однако главным следствием активации тромбоцитов является изменение их поверхности – в результате конформационных перестроек комплекса гликопротеинов IIb/IIIa тромбоциты приобретают способность к связыванию фибриногена и некоторых других высокомолекулярных адгезивных лигандов (фак-

тор Виллебранда и др.). Фибриноген, взаимодействуя с гликопротеинами IIb/IIIa на разных тромбоцитах, образует между ними молекулярные мостики, что приводит к их склеиванию и формированию тромбоцитарных агрегатов.

Поскольку ХЦВН сопровождается повышенной агрегацией тромбоцитов, пациентам с ХЦВН рекомендован пожизненный прием антиагрегантов.

В настоящее время в лечении ХЦВН доказана эффективность нескольких антиагрегантных препаратов и их комбинаций в отношении редукции рисков повторных церебральных ишемических событий у пациентов с ХЦВН и лиц, перенесших ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку некардиологической природы [16]. Однако наиболее широкое применение получили ацетилсалициловая кислота

(АСК), клопидогрел и комбинация дипиридамола с АСК.

Дипиридамола был выведен на мировой рынок в 1960-е годы как коронарный вазодилатор. В последующем у дипиридамола были выявлены антиагрегантные свойства. Являясь представителем пиримидопиримидинов, он ингибирует функции тромбоцитов за счет подъема внутритромбоцитарного уровня циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) путем угнетения фосфодиэстеразы цАМФ, а также за счет блокады входа аденозина. Именно ингибция фосфодиэстеразы обратимо влияет на агрегацию тромбоцитов. Помимо подавления активности тромбоцитарной фосфодиэстеразы он является конкурентным ингибитором аденозиндезаминазы. В 1980-х годах был открыт еще один антитромботический механизм действия дипиридамола – увеличение выброса активатора плазминогена, важнейшего фермента фибринолиза [17]. Таким образом, антитромботический эффект дипиридамола реализуется через два дополняющих друг друга механизма: антиагрегантное действие, которое препятствует формированию тромба, и действие, связанное с активацией плазмина, приводящей к редукции образовавшегося тромба.

Соединяясь с аденозиновыми рецепторами, дипиридамола вызывает следующие фармакологические эффекты:

- антиагрегантный: уменьшение агрегации тромбоцитов, улучшение микроциркуляции, торможение тромбообразования;
- сосудорасширяющий: снижение сопротивления венечных и мозговых сосудов на уровне мелких артерий и артериол, раскрытие нефункционирующих коллатералей, увеличение объемной скорости коронарного и церебрального кровотока, снижение общего периферического сопротивления, снижение артериального давления;
- прочие эффекты: в частности, вентонизирующее действие, что может быть положительно использовано для лечения ишемической болезни головного мозга. Результаты европейских исследований по предупреждению инсультов (ESPS-I и ESPS-II) показали, что дипиридамола как антиагрегант в качестве монотерапии или в сочетании с АСК, безусловно, оказывает мощное профилактическое действие на течение сосудистых заболеваний [18, 19].

Дипиридамола как классический представитель антиагрегантных препаратов отличается от классической АСК меньшей способностью к индуцированию кровотечения. Другими преимуществами дипиридамола перед АСК считаются отсутствие гастротоксичности и возможность управлять антитромботическим эффектом путем коррекции дозы.

Основное показание для назначения дипиридамола – первичная и вторичная профилактика ишемических событий, в том числе инсульта. У пациентов пожилого возраста необходимость назначения антиагрегантной терапии увеличивается, однако значительно повышается ее риск. Поэтому именно пожилые люди нуждаются в наиболее безопасных препаратах, таких как дипиридамола. Дипиридамола также показан при непереносимости АСК, сопутствующем лечении ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. Кроме того, дипиридамола является важным компонентом двойной антиагрегантной терапии (одновременное применение низких доз АСК и дипиридамола).

Результаты ряда исследований продемонстрировали, что дипиридамола усиливает опосредованный оксидом азота вазодилаторный эффект, т.е. способен активно влиять на нормализацию функций сосудистого эндотелия [17]. Кроме того, в терапевтических концентрациях дипиридамола подавляет образование эндотелиальных клеток, выделяющих активные формы кислорода, что улучшает окислительно-восстановительный баланс эндотелия [20].

Протективный эффект дипиридамола отмечается преимущественно в отношении перекисного окисления мем-

бран и митохондриальных липидов эритроцитов и других клеток крови [21]. Кроме того, дипиридамола ингибирует образование свободных радикалов в тромбоцитах и эндотелиальных клетках. Это приводит к улучшению окислительно-восстановительных клеточных реакций. Во многих экспериментальных исследованиях продемонстрировано, что нейтрализация свободных радикалов предупреждает развитие патологической вазореактивности и нарушение проницаемости ГЭБ [20–24].

На экспериментальных моделях низкие дозы дипиридамола оказались эффективными в предотвращении индуцированной ангиопатии и нефропатии за счет снижения вазоренального окислительного стресса [25].

Дальнейшее изучение эффектов дипиридамола показало, что образцы ишемизированной ткани животных, получавших препарат, прокрашиваются нейтрофильными красителями в минимальной степени. Нейтрофилы обычно ассоциируются с острым воспалением, их наличие у пациентов с недостаточностью мозгового кровообращения свидетельствует о наличии воспалительных процессов. Дипиридамола может минимизировать воспалительные процессы, инициированные нейтрофилами во время ишемии мозга.

На экспериментальных моделях показано, что дипиридамола редуцирует экспрессию межклеточных молекул адгезии и матрикса металлопротеиназ в эндотелиальных клетках мозга. Дипиридамола также ингибирует действие фактора некроза опухоли.

Дополнительным показанием к назначению пациентам с ССЗ дипиридамола являются факторы, способные привести к декомпенсации в течении ХЦВН – это возраст старше 60 лет, нестабильность системной гемодинамики (АГ, коронарная болезнь сердца, с изменением геометрических параметров сердца), дисметаболические состояния (дислипидемия, гипергомоцистеинемия, СД 2-го типа, избыточная масса тела) [26].

Помимо коррекции модифицируемых факторов риска, а также блокирования механизмов тромбообразования в лечении пациентов с недостаточностью мозгового кровообращения на фоне АГ, СД, полинейропатии целесообразно использовать препараты, влияющие на формирование и развитие окислительного стресса, например, тиоктовую кислоту (ТК).

ТК – мощный естественный липофильный антиоксидант, обладающий антиатеросклеротическим действием, способствующий нормализации углеводного и липидного обмена и являющийся важным коэнзимом пируватдегидрогеназного комплекса [27]. ТК может синтезироваться в организме, а также усваиваться из пищи и лекарственных средств. Терапевтический эффект ТК объясняют прежде всего ее антиоксидантным эффектом – способностью инактивировать свободные радикалы и повышать активность антиоксидантных систем организма, восстанавливая внутриклеточный уровень глутатиона и витамина Е [27, 28]. ТК является коэнзимом ключевых ферментов цикла Кребса, что и объясняет ее эффективность. Антиоксидантный эффект ТК также обусловлен наличием двух тиоловых групп в молекуле, способностью связывать свободные радикалы и свободное тканевое железо, предотвращая таким образом его участие в перекисном окислении липидов. Антиоксидантное действие ТК развивается благодаря ее способности переходить в дигидролипоевую, которая содержит свободные сульфгидрильные (SH) группы.

ТК не только обладает самостоятельным антиоксидантным потенциалом, но и поддерживает работу эндогенных антиоксидантных систем организма [29]. Дополнительным преимуществом ТК является доказанный выраженный эффект утилизации глюкозы [30].

Противодействуя окислительному стрессу, ТК предупреждает ингибирование активности NO-синтазы и

усиливает кровоток в эндоневрии, улучшает микроциркуляцию, снижая риск ишемического поражения нервной ткани и увеличивая скорость проведения импульса по нерву [30], а также потенцирует противовоспалительное действие глюкокортикоидов и оказывает иммуностимулирующее воздействие [30, 31].

Высокая эффективность и патогенетическое воздействие ТК доказаны экспериментальными и клиническими исследованиями [27–41]. Подавляющее большинство клинических исследований продемонстрировало эффективность лечения ТК в дозировках 600–1200 мг/сут при приеме в течение 1–3 мес. Доказано, что после окончания курса лечения ТК прослеживается «следовой» терапевтический эффект. ТК также показала безопасность применения в лечении пациентов, в том числе и пожилого возраста [39–41].

Таким образом, при выборе лечения пациентам с коморбидной патологией необходимо учитывать наличие имеющихся плейотропных эффектов у назначаемых препаратов. Такие препараты, как дипиридамол и ТК, благодаря своим многочисленным эффектам, могут быть эффективны в лечении коморбидных пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения и диабетической полинейропатией.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Всемирная организация здравоохранения. 63-я сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения, Женева, 17–21 мая 2010 г. Резолюции и решения. Приложения (WHA63/2010/REC/1). Прил. 4. Женева, 2010. [Vsemirnaya organizatsiia zdravookhraneniia. 63-ia sessiia Vsemirnoi assamblei zdravookhraneniia, Zheneva, 17–21 maia 2010 g. Rezoliutsii i resheniia. Prilozheniia (WHA63/2010/REC/1). Pril. 4. Geneva, 2010 (in Russian).]
2. Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия. Методическое пособие. М., 2010. [Levin O.S. Distsirkuliatornaia entsefalopatiia. Metodicheskoe posobie. Moscow, 2010 (in Russian).]
3. Dzau V, Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am Heart J* 1991; 121: 1244–63.
4. Белялов Ф.И. Лечение внутренних болезней в условиях коморбидности. Иркутск: РИО ИГМАПО, 2013. [Belialov F.I. Lechenie vnutrennikh boleznei v usloviakh komorbidnosti. Irkutsk: RIO IGMAPO, 2013 (in Russian).]
5. Журавлев Ю.И., Тхорикова В.Н. Современные проблемы измерения полиморбидности. Научные ведомости БелГУ. Серия Медицина. Фармация. 2013; 11 (154), вып. 22: 214–19. [Zhuravlev Yu.I., Tkhorkova V.N. Sovremennye problemy izmereniia polimorbidnosti. Nauchnye vedomosti BelGU. Seria Meditsina. Farmatsiia. 2013; 11 (154), vyp. 22: 214–19 (in Russian).]
6. Payne R et al. Prevalence of polypharmacy in a Scottish primary care population. *Eur J Clin Pharm* 2014; 70 (5): 575–81.
7. Bushardt RL et al. Polypharmacy: misleading, but manageable. *Clin Int Aging* 2008; 3 (2): 383–9.
8. Gnjidic D. Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. *J Clin Epidemiol* 2012; 65 (9): 989–95.
9. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373 (22): 2117–28.
10. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. Рабочая группа под руководством Р.Г.Оганова. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017; 16 (6): 5–56. <http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800>. [Komorbidnaia patologiiia v klinicheskoi praktike. Klinicheskie rekomendatsii. Rabochaia gruppya pod rukovodstvom R.G.Oganova. Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika. 2017; 16 (6). <http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800> (in Russian).]
11. Левин О.С. Полиневропатия. М.: Мед. информ. агентство, 2011. [Levin O.S. Polinevropatiia. Moscow: Med. inform. agentstvo, 2011 (in Russian).]
12. Kramer H, Rolke R, Hecht M. Follow-up of advanced diabetic neuropathy. *J Neurol* 2005; 252 (3): 315–20.
13. Vinik AI, Mehrabyan A. Diabetic neuropathies. *Med Clin North Am* 2004; 88: 947–99.
14. Чуканова Е.И. Отдельные механизмы патогенеза формирования недостаточности мозгового кровообращения. Фарматека (кардиология/неврология). 2014; 13: 14–20. [Chukanova E.I. Otdelnye mekhanizmy patogenezha formirovaniia nedostatochnosti mozgovogo krovoobrashcheniia. Farmateka (kardiologii/nevrologiia). 2014; 13: 14–20. (in Russian).]
15. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001. [Gusev E.I., Skvortsova V.I. Ishemiia golovnogo mozga. Moscow: Meditsina, 2001 (in Russian).]
16. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25 (5): 457–507.
17. Hasday JD, Sitrin RG. Dipyridamole stimulates urokinase production and suppresses procoagulant activity of rabbit alveolar macrophages: a possible mechanism of antithrombotic action. *Blood* 1987; 69 (2): 660–7.

18. Ariesen MJ, Algra A, Kappelle LJ. Antiplatelet drugs in the secondary prevention after stroke: differential efficacy in large versus small vessel disease? A subgroup analysis from ESPS-2. *Stroke* 2006; 37 (1): 134–8.
19. ESPS Group. European Stroke Prevention Study. *Stroke* 1990; 21: 1122–30.
20. Aktas B, Utz A, Hoenig-Liedl P. Dipyridamole enhances NO/cGMP-mediated vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation and signaling in human platelets: in vitro and in vivo/ex vivo studies. *Stroke* 2003; 34 (3): 764–9.
21. Chakrabarti S, Freedman JE. Dipyridamole, cerebrovascular disease, and the vasculature. *Vascul Pharmacol* 2008; 48 (4–6): 143–9.
22. Kusmic C, Petersen C, Picano E et al. Antioxidant effect of oral dipyridamole during cerebral hypoperfusion with human carotid endarterectomy. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 36 (2): 141–5.
23. Nelson CW, Wei EP, Povlishock JT et al. Oxygen radicals in cerebral ischemia. *Am J Physiol* 1992; 263 (5), pt. 2: H1356–62.
24. Weisbrodt-Lefkowitz M, Reuhl K, Perry B et al. Overexpression of human glutathione peroxidase protects transgenic mice against focal cerebral ischemia/reperfusion damage. *Brain Res Mol Brain Res* 1998; 53 (1–2): 333–8.
25. Balakumar P, Nyo YH, Renushia R et al. Classical and pleiotropic actions of dipyridamole: Not enough light to illuminate the dark tunnel? *Pharmacol Res* 2014; 87: 144–50.
26. Воробьева О.В. Плейотропные эффекты дипиридамола: клинические перспективы. Эффективная фармакотерапия. Неврология. 2016; 3 (25): 15–8. [Vorob'eva O.V. Pleiotropic effects dipiridamola: klinicheskie perspektivy. Effektivnaia farmakoterapiia. *Nevrologiia*. 2016; 3 (25): 15–8 (in Russian).]
27. Arivazhagan P, Juliet P, Panneerselvam C. Effect of DL alpha-lipoic acid on the status of lipid peroxidation and antioxidants in aged rats. *Pharmacol Res* 2000; 41 (3): 299–303.
28. Gurer H, Ozgunes H, Oztezcan S et al. Antioxidant role of alpha-lipoic acid in lead toxicity. *Free Radic Biol Med* 1999; 27 (1–2): 75–81.
29. Tesfaye S, Stevens LK, Stephenson JM et al. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1996; 39: 1377–84.
30. Biewenga GP, Haenen GR, Bast A. The pharmacology of the antioxidant lipoic acid. *Gen Pharmacol* 1997; 29: 315–31.
31. Javed S, Petropoulos IN, Alam U, Malik RA. Treatment of painful diabetic neuropathy. *Ther Adv Chronic Dis* 2015; 6 (1): 15–28. DOI: 10.1177/2040622314552071
32. Nagamatsu M, Nickander KK, Schmelzer JD et al. Lipoic acid improves nerve blood ow, reduces oxidative stress and improves distal nerve conduction in experimental diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1995; 18: 1160–7.
33. Ruhnau KJ, Meissner HP, Finn JR et al. Effects of 3-week oral treatment with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid) in symptomatic diabetic polyneuropathy. *Diabet Med* 1999; 16: 1040–3.
34. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ et al.; ALADIN Study Group. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomised controlled trial (ALADIN study). *Diabetologia* 1995; 38: 1425–33.
35. Reljanovic M, Reichel G, Rett K et al. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two year multicenter randomized doubleblind placebo-controlled trial (ALADIN II). *Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy*. *Free Radic Res* 1999; 31 (3): 171–9.
36. Andreassen CS, Jakobsen J, Andersen H. Muscle Weakness – A Progressive Late Complication in Diabetic Distal Symmetric Polyneuropathy. *Diabetes* 2006, 55: 806–12.
37. Ametov A, Barinov A, O'brien P et al.; SYDNEY Trial Study Group. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: The SYDNEY Trial. *Diabetes Care* 2003; 26: 770–6.
38. Ziegler D, Nowak H, Kempler P et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabetic Medicine* 2004; 21: 114–21.
39. Баранцевич Е.Р., Посохина О.В. Подходы к терапии неврологических проявлений сахарного диабета. Журн. неврологии и психиатрии. 2010; 110 (4): 63–6. [Barantsevich E.R., Posokhina O.V. Podkhody k terapii nevrologicheskikh proiavlenii sakharnogo diabeta. *Zhurn. nevrologii i psikhiiatrii*. 2010; 110 (4): 63–6 (in Russian).]
40. Чуканова Е.И. Эффективность тиоктагида при лечении больных с дисциркуляторной энцефалопатией. Журн. неврологии и психиатр. им. С.С.Корсакова. 2001; 101 (11): 31–5. [Chukanova E.I. Effektivnost' tioktatsida pri lechenii bol'nykh s distsirkulatornoi entsefalopatiei. *Zhurn. nevrologii i psikhiiatr. im. S.S.Korsakova*. 2001; 101 (11): 31–5 (in Russian).]
41. Чуканова Е.И. Фармакоэкономический анализ влияния тиоктагида и солкосерила на риск развития инсульта и прогрессирование ДЭ. В кн.: Международный форум неврологов. Ереван, 2004; с. 195–99. [Chukanova E.I. Farmakoeconomicheskii analiz vliianiia tioktatsida i solkoserila na risk razvitiia insul'ta i progressirovanie DE. V kn.: *Mezhdunarodnyi forum nevrologov*. Yerevan, 2004; p. 195–99 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Чуканова Анна Сергеевна – канд., мед. наук, доц. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного фак-та ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова.

Чуканова Елена Игоревна – д-р мед. наук, проф., каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова».
E-mail: chukanova-elena@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3291-9615>

Anna S. Chukanova – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University.

Elena I. Chukanova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University.
E-mail: chukanova-elena@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3291-9615>

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.03.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.04.2019

Патофизиологические аспекты резорбции грыж межпозвонкового диска

А.М.Ткачев^{1,2}, А.В.Епифанов³, Е.С.Акарачкова⁴, А.В.Смирнова¹, А.В.Илюшин¹, Д.С.Арчаков²

¹Лечебно-диагностический центр «Медицинский институт им. Березина Сергея», Санкт-Петербург, Россия;

²Клиника Ткачева, Волгоград, Россия;

³Клиника Доктора Епифанова, Самара, Россия;

⁴Международное общество «Стресс под контролем», Москва, Россия

✉tkachevclinic@gmail.com

Аннотация

Межпозвонковая грыжа – это патологическое анатомическое нарушение, которое определяется локализованным смещением диска за пределы межпозвонкового промежутка. Хотя в большинстве случаев операция не считается необходимым условием для выздоровления, оперативное вмешательство играет важную роль в лечении этого заболевания. У большинства пациентов улучшается состояние после консервативного лечения, а некоторые полностью избавляются от симптомов болезни. Тем не менее механизмы, лежащие в основе такого спонтанного улучшения состояния, все еще мало изучены, но они открывают терапевтические потенциалы, которые могут ускорить процесс восстановления и предотвратить долгосрочные осложнения. Подробно рассмотрена природа воспалительной реакции при образовании межпозвонковой грыжи, описано химическое обоснование поясничной радикулопатии, а также взаимосвязь между резорбцией межпозвонковой грыжи и симптоматическим улучшением. Показана необходимость проведения дальнейших исследований роли воспалительной реакции в формировании и резорбции межпозвонковых грыж, так как понимание, почему большинство пациентов восстанавливаются без операции, поможет ускорить процесс восстановления и избавит многих пациентов от хирургического вмешательства, что также будет способствовать улучшению качества жизни данной категории пациентов.

Ключевые слова: межпозвонковая грыжа поясничного отдела, резорбция грыжи диска, патофизиология, радикулопатия.

Для цитирования: Ткачев А.М., Епифанов А.В., Акарачкова Е.С. и др. Патофизиологические аспекты резорбции грыж межпозвонкового диска. Consilium Medicum. 2019; 21 (2): 59–63. DOI: 10.26442/20751753.2019.2.180147

Review

Pathophysiologic aspects of resorption of intervertebral disk hernia

Alexsander M. Tkachev^{1,2}, Anton V. Epifanov³, Elena S. Akarachkova⁴, Alina V. Smirnova¹, Artem V. Iliushin¹, Daniil S. Archakov²

¹Dr.Berezin Medical Institute, Saint Petersburg, Russia;

²Klinika Tkacheva, Volgograd, Russia;

³Klinika Doktora Epifanova, Samara, Russia;

⁴International Society of Stress “Stress under Control”, Moscow, Russia

✉tkachevclinic@gmail.com

Abstract

Spinal disc herniation is a pathological anatomical disorder that is associated with localized disk displacement beyond the intervertebral space. Although in most cases surgical intervention is not necessary for recovery, it still has an important role in this disorder treatment. In most patients a course of conservative treatment results in symptoms improvement and in some patients it allows to eliminate symptoms completely. Nevertheless the underlying mechanisms of this spontaneous improvement are still underexplored, though they may provide therapeutic potential that may speed up the recovery process and prevent development of long-term complications. The article considers in detail the origins of inflammatory response in spinal disc herniation development as well as interrelation between spinal disc herniation resorption and symptomatic improvement. Necessity for conduction of future research on the role of inflammatory response in spinal disc herniation formation and resorption is shown. It is important because understanding the reason why most of the patients recover without surgical intervention can speed up the recovery processes and allow many patients to avoid surgical treatment that will also result in improvement of quality of life in this group.

For citation: Tkachev A.M., Epifanov A.V., Akarachkova E.S. et al. Pathophysiologic aspects of resorption of intervertebral disk hernia. Consilium Medicum. 2019; 21 (2): 59–63. DOI: 10.26442/20751753.2019.2.180147

Введение

Грыжи межпозвонковых дисков (ГМПД) – основная причина возникновения болей в спине [1]. Распространенность ГМПД составляет около 9% во всем мире, что связано с высоким экономическим бременем. Кроме того, отмечается увеличение распространенности заболевания в связи с общим старением популяции. Долгое время считалось, что ГМПД возникают в результате разрыва фиброзного кольца, выбухания через возникающий дефект студенистого ядра и стимуляции нервных волокон с формированием болевого синдрома. В более современном исследовании S.Rajasekaran и соавт. предположили, что грыжа диска возникает скорее в результате несостоятельности замыкательной пластинки позвонков, а не в результате разрыва фиброзного кольца [2]. При проведении визуализационных исследований бессимптомные ГМПД обнаруживаются у 30–40% людей [3]. В настоящее время при ГМПД и дегенеративных изменениях МПД проводят как консервативное, так и хирургическое лечение. Принятие решения относительно тактики лечения сильно зависит от врача и пациента. Симптомы, связанные с ГМПД, могут проходить без хирургического вмешательства, причем у некоторых пациентов может наблюдаться уменьшение размеров грыжи по

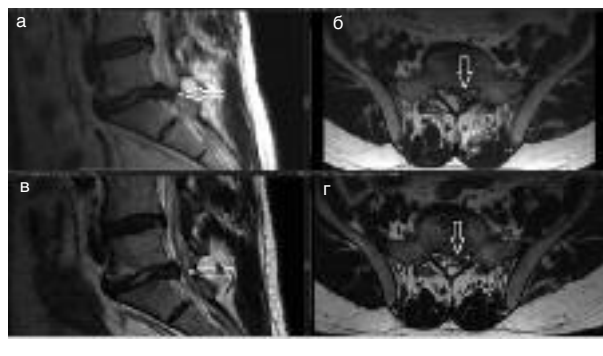
результатам визуализационных исследований. Данный феномен носит название спонтанной регрессии грыжи, которая может быть как частичной, так и полной. Имеющиеся данные указывают на высокую потребность в выявлении механизмов, лежащих в основе регрессии ГМПД, для разработки прогностических маркеров возникновения данного феномена в клинической практике [4].

Природа воспалительной реакции при образовании межпозвонковой грыжи

В связи с тем, что межпозвонковый диск представляет собой аваскулярную структуру, а клетки студенистого ядра продуцируют Fas-лиганд (член суперсемейства фактора некроза опухоли – ФНО), считается, что внутренняя область МПД обладает особой «иммунной привилегией» за счет индуцирования апоптоза в клетках, экспрессирующих рецептор Fas, например Т-клетках [5].

При обнажении ткани пульпозного ядра в результате формирования ГМПД инициируется реакция на инородное тело, что запускает адаптивный иммунный ответ [6]. Однако многие исследователи считают, что характеристики клеточного инфильтрата, полученные в результате проведения гистологического исследования, не совпадают с

Рис. 1. Большая секвестрированная межпозвоночная грыжа диска: а, б – слева L5/S1 (стрелка); в, г – резорбция грыжи через 3 мес.
 Fig. 1. A large sequestered spinal disc herniation: а, б – at the left L5/S1 (arrow); в, г – herniation resorption after 3 months.



антиген-специфической реакцией. Это может говорить о связи модели воспаления с процессом заживления раны. Таким образом, достигнут консенсус касательно важной роли воспаления в резорбции диска, но все еще продолжаются споры о том, связана ли реакция воспаления с аутоиммунной реакцией [7].

Показано, что неоваскуляризация является самым важным прогностическим маркером появления резорбции [8]. В зрелом МПД обычно мало кровеносных сосудов. В то же время по краю тканей грыжевого выпячивания отмечается пролиферация новых кровеносных сосудов, которую рассматривают как основной фактор, способствующий спонтанной регрессии ГМПД [9]. Предполагается участие нескольких молекулярных медиаторов в неоваскуляризации ГМПД, включая ФНО- α , сосудистый эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor – VEGF) и основной фактор роста фибробластов. Как отмечалось ранее, ФНО- α может способствовать экспрессии VEGF, который играет ключевую роль в образовании новых сосудов. Отдельные исследования подтверждают наличие VEGF и рецепторов VEGF в ткани ГМПД у человека [10]. Кроме того, взаимодействие макрофагов с тканью диска приводит к образованию провоспалительных цитокинов, которые также способны усиливать ангиогенез [11].

Вероятность появления резорбции напрямую зависит от степени неоваскуляризации, которую можно определить на магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастным усилением Gd-ДТПА (гадопентетовая кислота); рис. 1 [12]. МПД с окруженным фиброзным кольцом имеют меньшую вероятность регресса грыжи, а также меньшую вероятность неоваскуляризации и появления клеточного инфильтрата [13].

Однако как только появляется инфильтрат, наблюдается явное доминирование макрофагов. Эти клетки обладают способностью поглощать компоненты клеток дисков, пораженных грыжей, а также стимулируют выработку матриксной металлопротеиназы (ММП), которая опосредует деградацию внеклеточного матрикса. ММП обычно вырабатывается хондроцитами диска в рамках гомеостатического ремоделирования матрикса, но в дисках, поврежденных грыжей, повышается экспрессия ММП. Вероятно, катаболическое действие ММП также вносит свой вклад в развитие процесса резорбции [14].

Большая часть имеющихся на сегодня данных о воспалительных изменениях в результате образования ГМПД основана на результатах иммуногистохимических исследований, проводимых на тканях, иссеченных во время операции. Таким образом, забор материала производится у пациентов, у которых не произошло спонтанного восстановления и избавления от симптомов. Следовательно, можно предположить, что этих данных недостаточно для понимания спонтанного улучшения состояния пациентов,

которым не была проведена операция. Вместо этого результаты этих исследований отражают процесс хронического воспаления, связанный с тем, что разрешения симптомов не произошло. Это предположение подтверждается доминированием макрофагов в клеточном инфильтрате. Дело в том, что макрофаги имеют очень тесную взаимосвязь с хроническим воспалением, в то время как острые воспалительные реакции обычно характеризуются присутствием большого количества нейтрофилов [15]. Однако макрофаги остаются доминирующим типом клеток, независимо от того, когда произошла резекция: через 3 нед или через 6 мес и более после появления первых болевых симптомов. В экспериментах, проведенных на животных моделях, было показано, что в воспаленной ткани диска, которая была иссечена через несколько дней после появления воспаления, также доминируют макрофаги [16]. Более того, макрофаги также играют центральную роль в разрешении воспаления и тканевом ремоделировании, связанном с заживлением раны [17].

Макрофаги также выделяют путем экзоцитоза лизосомальные ферменты, разрушающие внеклеточные молекулы, включая компоненты матрикса МПД – протеогликаны и коллагены. В образцах студенистого ядра, удаленных в рамках хирургического вмешательства при ГМПД, путем электронной микроскопии была продемонстрирована фагоцитарная активность макрофагов [18]. Макрофаги экспрессируют фагоцитарные рецепторы, включая CD36, которые способствуют фагоцитозу апоптотических клеток, что подчеркивает потенциальную роль макрофагов в резорбции грыжи МПД [18]. Интересно отметить, что в гистологических образцах МПД макрофагальный фагоцитоз чаще обнаруживается при секвестрационном подтипе ГМПД по сравнению с сублигаментарным подтипом [19], в соответствии с клиническими данными, демонстрирующими более высокую вероятность регрессирования для секвестрированных грыж. T. Ikeda и соавт. также сообщают о более частой макрофагальной инфильтрации и неоваскуляризации краев выбухающих транслигаментарно тканей диска по сравнению с другими подтипами ГМПД [12].

Таким образом, пространственная и временная локализация и функция макрофагов совпадают с их активным вкладом в процесс спонтанной резорбции диска. Активность макрофагов также может наблюдаться в процессе выздоровления после хирургического вмешательства: присутствие воспалительного инфильтрата в иссеченной ткани диска связывают с положительным результатом дискэктомии. Однако у большинства пациентов болевой синдром исчезает только спустя несколько недель [20] и до восстановления в организме происходит воспаление, которое, вероятно, усиливает болевые симптомы, вызванные образованием грыжи.

Химическое обоснование поясничной радикулопатии

Физическое присутствие межпозвоночной грыжи в позвоночном канале – это не единственная причина появления симптомов радикулопатии. На самом деле грыжа – не обязательное условие развития таких симптомов. Встречается много случаев, когда при отсутствии симптомов пациентам ставят диагноз межпозвоночной грыжи, а примерно у 20% пациентов с радикулопатией отсутствуют какие-либо анатомические отклонения [21].

Однако следует отметить, что результаты нейровизуализационного исследования могут быть ложноотрицательными, что связано с тем, что изображения получены из положения пациента лежа на спине, тогда как более точный результат дают положение с осевой нагрузкой и снимки, сделанные во время естественного движения [22]. Тем не менее отсутствие взаимосвязи между клиническими

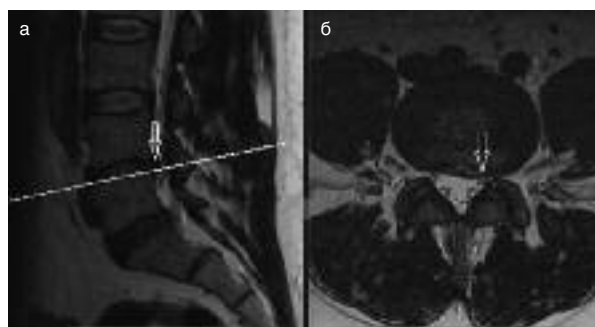
симптомами и образованием грыжи также подтверждается исследованиями спонтанной резорбции диска: разрешение симптомов обычно происходит через несколько недель и даже месяцев после резорбции. Не всегда наблюдается четкая взаимосвязь между степенью резорбции и улучшениями клинических симптомов [23]. В ходе инвазивного лечения с помощью хемонуклеолиза было приведено еще больше доказательств отсутствия этой связи. Данный метод эффективен для лечения симптомов несеквестрированной грыжи, и облегчение наступает практически сразу, в то время как результат уменьшения размера грыжи и высоты диска виден только через месяц или более [24]. Аналогично снижение внутридискового давления при помощи инверсионной терапии приводит к значительному снижению необходимости проведения операции среди пациентов с дегенеративной болезнью диска (один уровень), несмотря на отсутствие доказательств ретракции МПД после проведения МРТ. Даже после клинического восстановления после операции у многих пациентов остаются анатомические признаки грыжи [25].

Исследования на животных моделях продемонстрировали, что оголения нервного корешка до ткани пульпозного ядра при отсутствии компрессии уже достаточно, чтобы вызвать повреждение нервной ткани, аналогичное повреждению, которое наблюдается при радикулопатии [26]. По всей видимости, эта реакция является результатом провоспалительного действия клеток пульпозного ядра, которые вырабатывают такие медиаторы, как ФНО- α , интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β) и окись азота, а также способствуют инфильтрации воспалительных клеток. Взаимодействие между макрофагами и тканью диска усиливает выработку провоспалительных цитокинов, и эти химические медиаторы оказывают патологическое действие на нервные корешки, что приводит к появлению симптомов, связанных с радикулопатией. Клиническая значимость этих данных проявляется в повышенной экспрессии таких цитокинов в образцах ткани, полученных у пациентов с болевыми симптомами, вызванными радикулопатией [27]. Более того, имеются доказательства того, что раздражение корешка провоспалительными цитокинами без видимой компрессии корешка диском является причиной развития радикулопатии у человека при отсутствии анатомических отклонений. Например, В. Peng и соавт. сообщили о 42 пациентах с радикулопатией и отсутствием видимой ГМПД [28]. Доказательства повреждения нервного корешка были получены посредством электромиографии и измерений проводимости двигательного нерва. По результатам дискографии наблюдалась связь между очагами повреждения нервного корешка и расположением трещины фиброзного кольца [28]. На рис. 2 представлены результаты МРТ, полученные при исследовании пациента, наблюдавшегося в Клинике Ткачева, подтверждающие полученные В. Peng и соавт. данные, свидетельствующие о том, что имеющиеся симптомы являлись результатом химического раздражения нервных корешков, за которыми следует утечка материала пульпозного ядра. Такого химического раздражения может быть достаточно, чтобы вызвать патологию в той или иной степени даже при отсутствии механической компрессии. Однако, насколько нам известно, ни одно из исследований не смогло подтвердить отсутствие ГМПД снимками под весовой нагрузкой и в движении.

В собственно клиническом контексте химическое и механическое действия обычно сосуществуют. Экспериментальные исследования, проводимые для изучения такого взаимодействия, например наблюдение за тем, что механическая компрессия может вызвать повышенную экспрессию рецепторов цитокина в ганглиях спинномозгового нерва [29], указывают на то, что эти две характеристики обладают взаимоусиливающим действием.

Рис. 2. МРТ: а – Т2, сагиттальная плоскость; б – Т2, аксиальная плоскость.

Fig. 2. MRI: a – T2, sagittal plane; б – T2, axial plane.



Примечание. Стрелки указывают на кольцевидный дефект фиброзного кольца; фрагменты пульпозного ядра касаются левого нервного корешка.

Note. The arrows point to a ring-shaped defect of nucleus fibrosus; fragments of nucleus pulposus touch the left nerve root.

Двойная роль воспаления

Несмотря на взаимосвязь между резорбцией диска и разрешением симптомов, мы все еще не знаем, какие механизмы лежат в основе клинического улучшения состояния пациентов [10]. Регрессия ГМПД – неудовлетворительное объяснение симптоматического улучшения, потому что у пациентов со спонтанным восстановлением не всегда наблюдается резорбция диска, а в случае регрессии диска ее масштаб не связан со степенью улучшения состояния. При использовании в качестве обезболивающей терапии габапентина, который не обладает прямым противовоспалительным действием, наблюдалась более быстрая резорбция ткани ГМПД, что ставит перед нами дополнительный вопрос о целесообразности подавления воспалительной реакции «любой ценой» в остром периоде [11]. Хотя повреждение ткани, вызванное образованием ГМПД, обычно генерирует ноцицептивную реакцию воспаления, приводящую к задействованию макрофагов и повышенной экспрессии протеазы, что в конечном итоге опосредует резорбцию, должна быть дополнительная, переходная стадия в процессе воспаления, которая напрямую связана с избавлением от симптомов. Более того, у некоторых пациентов такая переходная стадия может быть конечной, так как она никогда не перейдет в резорбцию диска. Соответственно, механизм, лежащий в основе перехода от начальной реакции воспаления к этой переходной стадии, – это тот механизм, который мы пытаемся найти, чтобы объяснить клинические улучшения состояния, которые испытывают большинство пациентов после консервативного лечения.

Воспалительный процесс и снятие симптомов

Очевидно, что пульпозное ядро играет важную роль в появлении болевых симптомов при ГМПД, поэтому некоторые авторы предположили, что восстановление барьера между пульпозным ядром и позвоночным каналом может быть частью механизма, отвечающего за снижение клинической симптоматики [30]. Исследования на животных показали, что после экспериментально индуцированного повреждения фиброзное кольцо может восстанавливаться [31]. В настоящее время отсутствуют четкие доказательства, имеет ли место аналогичный процесс в МПД человека, но грануляционные образцы ткани, полученные во время операции, указывают на то, что такой процесс может происходить [32]. Более того, некоторые химические факторы, связанные с выздоровлением, такие как трансформирующий фактор роста β (ТФР- β), были обнаружены в ткани с образованием ГМПД [33]. Известно, что ТФР- β играет немаловажную роль в привлечении клеток, отвечаю-

щих за репарацию ткани и усиление выработки коллагена из фибробластов, что приводит к образованию грануляционной ткани и регенерации поврежденной ткани [34]. ТФР- β также вырабатывается в результате воспалительного процесса, связанного с болезненной дегенерацией диска, и в настоящее время отсутствуют доказательства, полученные *in vitro*, о том, что происходит пролиферация клеток фиброзного кольца человека в ответ на стимуляцию ТФР- β [35].

Данный пример подчеркивает важную роль физиологических противовоспалительных факторов в естественной истории воспаления. В результатах сразу нескольких исследований сообщается об отсутствии взаимосвязи между степенью воспаления диска и клиническими симптомами, на которые жалуются пациенты [36]. Однако эти исследования были посвящены, преимущественно, провоспалительным факторам или клеткам, поэтому есть вероятность, что более полное исследование с анализом динамики про- и противовоспалительных факторов, а также клеточных инфилтратов даст более надежные результаты относительно клинического состояния.

В некоторых исследованиях изучалась эволюция каскада воспалительной реакции после образования ГМПД, но чаще всего акцент в таких исследованиях был сделан только на патологических эффектах.

M. Shamji и соавт. продемонстрировали высокий уровень экспрессии макрофагами ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-12, а также интерферона γ в ткани ГМПД [37]. Другие исследования обнаружили способность тканей ГМПД к спонтанной продукции других молекул, включая хемокины ИЛ-8 и моноцитарный хемотаксический фактор-1 (MCP-1), основными функциями которых являются хемотаксис макрофагов и стимуляция ангиогенеза [38]. J. Kang и соавт. выявили высокий уровень продукции MMP, оксида азота, ИЛ-6 и простагландина E_2 в тканях ГМПД, причем активность продукции увеличивается на фоне стимуляции ИЛ-1 β , что указывает на способность клеток ГМПД к биологической реакции на экзогенные стимулы [39]. Кроме того, в условиях *in vitro* продемонстрирована индукция ИЛ-6 при совместном выращивании в культуре ткани ГМПД и макрофагов.

Например, T. Takada и соавт. трансплантировали ткань диска в мышцы спины живых крыс и увидели, что экспрессия ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-8, циклооксигеназы-2 и фактора роста нервов mRNA достигла своего пика через день, после чего наблюдался ее постепенный спад [40]. При этом экспрессия ФНО- α и ИЛ-1 β снижалась более медленными темпами, чем остальных факторов. ИЛ-6 и MCP-1 характеризовались более медленным повышением экспрессии, пик которой был достигнут через 3 дня после трансплантации до последующего быстрого снижения. Авторы исследования показали косвенную взаимосвязь с симптомами, зафиксировав изменения в механическом пороге восприятия боли после пересадки ткани диска в тело L5-позвонок. Повышенная болевая реакция была отмечена на 1-й день, с последующим усилением боли и максимальными болевыми ощущениями на 5-й день, т.е. по крайней мере через 2 дня после того, как уровень провоспалительных цитокинов mRNA в диске достиг своего пика [40]. В альтернативной животной модели ГМПД M. Yoshida и соавт. прибегли к переднему доступу, чтобы провести пункцию по всей глубине диска, и сжали переднюю часть дисков, чтобы грыжа пульпозного ядра переместилась в позвоночный канал [41]. Этот метод применяется на животных моделях, так как он позволяет избежать необходимости разреза в области образования ГМПД, следовательно, избежать затрудняющих интерпретацию эффектов воспалительной реакции, вызванных хирургической травмой. В этом исследовании уровни экспрессии белка ФНО- α , ИЛ-1 β и MCP-1 изучались посредством иммуногистохимического исследования, а пик экспрессии ФНО- α и ИЛ-1 β пришелся

на 1-й день после образования ГМПД с последующим быстрым спадом; пик экспрессии MCP-1 пришелся на 3-й день, и уровень экспрессии оставался довольно высоким в течение 1 нед, за чем последовал спад. Было проведено измерение размера ГМПД и зафиксировано уменьшение на 70%, однако это произошло только через несколько недель после того, как уровни 3 измеряемых цитокинов очень сильно упали. К сожалению, данных о симптомах или функциях нервной системы предоставлено не было [41].

Заключение

ГМПД – распространенное заболевание с высокой частотой рецидивов [42], оказывающее серьезное влияние на качество жизни. Вопрос о предпочтительности хирургического или консервативного лечения ГМПД остается предметом дебатов. Феномен резорбции ткани грыжевого выпячивания МПД широко признан, уровень встречаемости достигает 66,7%.

Разрыв фиброзного кольца и выход пульпозного ядра запускают воспалительную реакцию, характеризующуюся выработкой большого количества воспалительных медиаторов из клеток пульпозного ядра. Эти медиаторы стимулируют накопление клеточного инфилтратата, преимущественно макрофагами, что способствует повышенной экспрессии факторов, которые приводят к деградации внеклеточного матрикса, следовательно, к резорбции ткани грыжи диска. Существует взаимосвязь между резорбцией и симптоматическим улучшением, однако пока точное объяснение, почему происходит разрешение симптомов, отсутствует. Необходимо проведение дальнейших исследований, чтобы выявить характеристики воспалительного процесса, которые напрямую связаны с восстановлением большинства пациентов после консервативного лечения.

Таким образом, консервативное лечение может стать методом выбора при ГМПД, а достигнутое снижение затрат пойдет на пользу пациентам и обществу. Исследования спонтанной резорбции на сегодняшний день немногочисленны. Необходимо проведение дальнейших исследований с проспективным контролируемым рандомизированным дизайном для изучения феномена спонтанной резорбции ГМПД.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Кадырова Л.Р., Акарачкова Е.С., Керимова К.С. и др. Мультидисциплинарный подход к пациенту с хронической болью. РМЖ. 2018; 7: 28–32.
[Kadyrova L.R., Akarachkova E.S., Kerimova K.S. et al. Multidisciplinary approach to patient with chronic pain. RMZh. 2018; 7: 28–32 (in Russian).]
2. Rajasekaran S, Bajaj N, Tubaki V et al. ISSLS Prize winner: The anatomy of failure in lumbar disc herniation: an in vivo, multimodal, prospective study of 181 subjects. Spine 2013; 38 (17): 1491–500.
3. Brinjikji W, Luetmer PH, Comstock B et al. Systematic literature review of imaging features of spinal degeneration in asymptomatic populations. AJNR Am J Neuroradiol 2015; 36 (4): 811–6.
4. Голубенко Е.О., Силина Е.В., Орлова А.С. Персонализированный подход в лечении болевых синдромов. Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. 2017; 7–8: 107–12.
[Golubenko E.O., Silina E.V., Orlova A.S. Personalized approach in the treatment of pain syndromes. Sovremennaya nauka: aktualnye problemy teorii i praktiki. 2017; 7–8: 107–12 (in Russian).]
5. Ma CJ, Liu X, Che L et al. Stem Cell Therapies for Intervertebral Disc Degeneration: Immune Privilege Reinforcement by Fas/FasL Regulating Machinery. Curr Stem Cell Res Ther 2015; 10 (4): 285–95.
6. Zhang Y, Liu L, Wang S et al. Production of CCL20 on nucleus pulposus cells recruits IL-17-producing cells to degenerated IVD tissues in rat models. J Mol Histol 2016; 47 (1): 81–9.
7. Fadda A, Oevermann A, Vandeveld M et al. Clinical and pathological analysis of epidural inflammation in intervertebral disk extrusion in dogs. J Vet Intern Med 2013; 27: 924–34.
8. Autio RA, Karppinen J, Niinimäki J et al. Determinants of spontaneous resorption of intervertebral disc herniations. Spine 2006; 31: 1247–52.

9. Rätsep T, Minajeva A, Asser T. Relationship between neovascularization and degenerative changes in herniated lumbar intervertebral discs. *Eur Spine J* 2013; 22 (11): 2474–80.
10. Jia CQ, Zhao JG, Zhang SF, Qi F. Stromal cell-derived factor-1 and vascular endothelial growth factor may play an important role in the process of neovascularization of herniated intervertebral discs. *J Int Med Res* 2009; 37 (1): 136–44.
11. Ткачев А.М., Акарачкова Е.С., Смирнова А.В. и др. Спонтанный регресс грыж межпозвоноковых дисков поясничного отдела на фоне терапии габапентином. *Фарматека*. 2017; 19 (352): 20–5. [Tkachev A.M., Akarachkova E.S., Smirnova A.V. et al. Spontannyi regress gryzh mezhpozvonkovykh diskov poiasnichnogo otdela na fone terapii gabapentinom. *Farmateka*. 2017; 19 (352): 20–5 (in Russian).]
12. Ikeda T, Nakamura T, Kikuchi T et al. Pathomechanism of spontaneous regression of the herniated lumbar disc: histologic and immunohistochemical study. *J Spinal Disord* 1996; 9 (2): 136–40.
13. Virri J, Grönblad M, Seitsalo S et al. Comparison of the prevalence of inflammatory cells in subtypes of disc herniations and associations with straight leg raising. *Spine* 2001; 26: 2311–5.
14. Haro H, Komori H, Kato T et al. Experimental studies on the effects of recombinant human matrix metalloproteinases on herniated disc tissues - how to facilitate the natural resorption process of herniated discs. *J Orthop Res* 2005; 23: 412–9.
15. Mantovani A, Biswas SK, Galdiero MR et al. Macrophage plasticity and polarization in tissue repair and remodelling. *J Pathol* 2013; 229: 176–85.
16. Zhu Z, Huang P, Chong Y et al. Nucleus pulposus cells derived IGF-1 and MCP-1 enhance osteoclastogenesis and vertebrae disruption in lumbar disc herniation. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7 (12): 8520–31.
17. Sonnemann KJK, Bement WMW. Wound repair. toward understanding and integration of single-cell and multicellular wound responses. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2011; 27: 237–63.
18. Tsuru M, Nagata K, Ueno T et al. Electron microscopic observation of established chondrocytes derived from human intervertebral disc hernia (KTN-1) and role of macrophages in spontaneous regression of degenerated tissues. *Spine J* 2001; 1 (6): 422–31.
19. Haro H, Shinomiya K, Komori H et al. Upregulated expression of chemokines in herniated nucleus pulposus resorption. *Spine* 1996; 21 (14): 1647–52.
20. Peul WC, van Houwelingen HC, van den Hout WB et al. Surgery versus prolonged conservative treatment for sciatica. *N Engl J Med* 2007; 356: 2245–56.
21. van Rijn JC, Klemetso N, Reitsma JB et al. Symptomatic and asymptomatic abnormalities in patients with lumbosacral radicular syndrome: Clinical examination compared with MRI. *Clin Neuro Neurosurg* 2006; 108 (6): 553–7.
22. Tarantino UU, Fanucci EE, Iundusi RR et al. Lumbar spine MRI in upright position for diagnosing acute and chronic low back pain: statistical analysis of morphological changes. *J Orthop Traumatol* 2013; 14: 15–22.
23. Benson RT, Tavares SP, Robertson SC et al. Conservatively treated massive prolapsed discs: a 7-year follow-up. *Ann R Coll Surg Engl* 2010; 92: 147–53.
24. Gibson JNA, Waddell G. Surgical interventions for lumbar disc prolapse: updated Cochrane Review. *Spine* 2007; 32: 1735–47.
25. Barzouhi el A, Vleggeert-Lankamp CLAM, Lycklama à Nijeholt GJ et al. Magnetic resonance imaging in follow-up assessment of sciatica. *N Engl J Med* 2013; 368: 999–1007.
26. Stich S, Stolk M, Girod PP et al. Regenerative and immunogenic characteristics of cultured nucleus pulposus cells from human cervical intervertebral discs. *PLoS One* 2015; 10 (5): e0126954.
27. Andrade P, Hoogland G, Garcia MA et al. Elevated IL-1 β and IL-6 levels in lumbar herniated discs in patients with sciatic pain. *Eur Spine J* 2013; 22: 714–20.
28. Peng B, Wu W, Li Z et al. Chemical radiculitis. *Pain* 2007; 127: 11–6.
29. Schäfers M, Sorkin LS, Geis C, Shubayev VI. Spinal nerve ligation induces transient upregulation of tumor necrosis factor receptors 1 and 2 in injured and adjacent uninjured dorsal root ganglia in the rat. *Neuroscience Letters* 2003; 347: 179–82.
30. Adams MA, Stefanakis M, Dolan P. Healing of a painful intervertebral disc should not be confused with reversing disc degeneration: implications for physical therapies for discogenic back pain. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 2010; 25: 961–71.
31. Inoue G, Ohtori S, Aoki Y et al. Exposure of the nucleus pulposus to the outside of the annulus fibrosus induces nerve injury and regeneration of the afferent fibers innervating the lumbar intervertebral discs in rats. *Spine (Phila Pa 1976)* 2006; 31 (13): 1433–8.
32. Peng B, Wu W, Hou S et al. The pathogenesis of discogenic low back pain. *J Bone Joint Surg Br* 2005; 87: 62–7.
33. Ahn S-H, Cho Y-W, Ahn M-W et al. mRNA expression of cytokines and chemokines in herniated lumbar intervertebral discs. *Spine* 2002; 27: 911–7.
34. Martin P. Wound healing-aiming for perfect skin regeneration. *Science* 1997; 276: 75–81.
35. Peng B, Hao J, Hou S et al. Possible pathogenesis of painful intervertebral disc degeneration. *Spine* 2006; 31: 560–6.
36. Andrade P, Visser-Vandewalle V, Philippens M et al. Tumor necrosis factor- α levels correlate with postoperative pain severity in lumbar disc hernia patients: opposite clinical effects between tumor necrosis factor receptor 1 and 2. *Pain* 2011; 152: 2645–52.
37. Shamji MF, Setton LA, Jarvis W et al. Proinflammatory cytokine expression profile in degenerated and herniated human intervertebral disc tissues. *Arthritis Rheum* 2010; 62 (7): 1974–82.
38. Burke JG, Watson RW, McCormack D et al. Spontaneous production of monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-8 by the human lumbar intervertebral disc. *Spine* 2002; 27 (13): 1402–7.
39. Kang JD, Stefanovic-Racic M, McIntyre LA et al. Toward a biochemical understanding of human intervertebral disc degeneration and herniation. Contributions of nitric oxide, interleukins, prostaglandin E $_2$, and matrix metalloproteinases. *Spine* 1997; 22 (10): 1065–73.
40. Takada T, Nishida K, Doita M et al. Interleukin-6 production is upregulated by interaction between disc tissue and macrophages. *Spine* 2004; 29 (10): 1089–92.
41. Yoshida M, Nakamura T, Sei A et al. Intervertebral disc cells produce tumor necrosis factor α , interleukin-1 β , and monocyte chemoattractant protein-1 immediately after herniation: an experimental study using a new hernia model. *Spine* 2005; 30: 55–61.
42. Doita M, Kanatani T, Ozaki T et al. Influence of macrophage infiltration of herniated disc tissue on the production of matrix metalloproteinases leading to disc resorption. *Spine* 2001; 26 (14): 1522–7.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ткачев Александр Михайлович – врач-невролог ООО «ЛДЦ МИБС», Клиника Ткачева. E-mail: tkachevclinic@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3180-0134>

Епифанов Антон Вячеславович – врач-невролог, Клиника Доктора Епифанова. E-mail: epifus@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6463-4289>

Акарачкова Елена Сергеевна – чл.-кор. РАЕ, д-р мед. наук, президент Международного общества «Стресс под контролем». E-mail: nevorus@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7629-3773>

Смирнова Алина Вячеславовна – врач-рентгенолог, ООО «ЛДЦ МИБС». E-mail: smirnova-av@ldc.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0686-0514>

Илюшин Артем Владимирович – врач-рентгенолог, ООО «ЛДЦ МИБС». E-mail: dr.ilushin@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6250-6715>

Арчаков Даниил Сергеевич – врач-психиатр, Клиника Ткачева. E-mail: danielsarch@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1117-4845>

Alexander M. Tkachev – neurologist, Dr.Berezin Medical Institute, Klinika Tkacheva. E-mail: tkachevclinic@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3180-0134>

Anton V. Epifanov – neurologist, Klinika Doktora Epifanova. E-mail: epifus@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6463-4289>

Elena S. Akarachkova – D. Sci. (Med.), Corr. Memb. RANS, president, International Society of Stress “Stress under Control”. E-mail: nevorus@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7629-3773>

Alina V. Smirnova – radiologist, Dr.Berezin Medical Institute. E-mail: smirnova-av@ldc.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0686-0514>

Artem V. Ilushin – radiologist, Dr.Berezin Medical Institute. E-mail: dr.ilushin@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6250-6715>

Daniil S. Archakov – psychiatrist, Klinika Tkacheva. E-mail: danielsarch@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1117-4845>

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.11.2018

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.04.2019

Периодическая катетеризация мочевого пузыря при цервикальной тетраплегии

Ф.А.Бушков^{✉1}, Р.В.Салюков^{1,2}, Ш.Г.Машанеишвили², Е.В.Романовская¹

¹АО «Реабилитационный центр "Преодоление"», Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

[✉]bushkovfedor@mail.ru

Аннотация

Цель. Определить способы отведения мочи и факторы, влияющие на применение периодической катетеризации (ПК), у пациентов со спинальной тетраплегией.

Материалы и методы. В исследовании принял участие 31 пациент с тетраплегией, все проходили реабилитацию в Реабилитационном центре «Преодоление» в 2017–2018 гг., с неврологическим уровнем, соответствующим C4–D1 сегментам спинного мозга. Всем больным была назначена ПК мочевого пузыря на основании данных уродинамического обследования. Пациенты с сохранным щипковым захватом пальцев кисти занимались с эрготерапевтом освоением навыка самостоятельного выполнения катетеризации мочевого пузыря. Через 6 (12) мес после выписки из стационара пациенты были анкетированы по телефону с помощью шкалы симптомов нейрогенного мочевого пузыря (Neurogenic Bladder Symptom Score – NBSS). Эти данные сопоставлялись с заключением эрготерапевта и результатами ретроспективного неврологического обследования (неврологический стандарт American Spinal Injury Association – ASIA).

Результаты. На момент анкетирования преобладающими способами отведения мочи у пациентов было рефлексорное мочеиспускание – 39% (категория D по шкале NBSS) и ПК (категория C по шкале NBSS) – 32%. Единственным фактором, влияющим на частоту использования ПК, является наличие навыка ее выполнения непосредственно пациентом (коэффициент корреляции $R=0,86$), который, в свою очередь, зависит только от полноты повреждения спинного мозга (ASIA 1,20 против 1,14; $p=0,04$); качество жизни пациентов с нейрогенным нарушением мочеиспускания было выше при неполном типе повреждения (C и D типы по ASIA; критерий $F=3,1$; $p=0,04$).

Заключение. Среди факторов, влияющих на приверженность пациентов назначенному методу отведения мочи, преобладающее значение имеют навык ее самостоятельного выполнения и социальные причины, связанные со сложностью организации выполнения ПК мочевого пузыря в домашних условиях.

Ключевые слова: нейрогенный мочевой пузырь, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря, травма спинного мозга, тетраплегия, эрготерапия, периодическая катетеризация, нарушение функции опорожнения мочевого пузыря.

Для цитирования: Бушков Ф.А., Салюков Р.В., Машанеишвили Ш.Г., Романовская Е.В. Периодическая катетеризация мочевого пузыря при цервикальной тетраплегии. Consilium Medicum. 2019; 21 (2): 64–68. DOI: 10.26442/20751753.2019.2.190219

Original Article

Intermittent catheterization of the bladder with tetraplegia due to spinal cord injury

Fedor A. Bushkov^{✉1}, Roman V. Salyukov^{1,2}, Shakro G. Mashaneishvili², Elena V. Romanovskaya¹

¹Rehabilitation Center for Persons with Disabilities "Preodolenie", Moscow, Russia;

²People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia

[✉]bushkovfedor@mail.ru

Abstract

Aim. Identify ways of urinary diversion and factors affecting the use of intermittent catheterization in patients with tetraplegia.

Materials and methods. 31 patients participated in the examination with tetraplegia, under rehabilitation in Rehab center "Preodolenie" in 2017–2018, with neurological level corresponding to the C4–D1 segments of the spinal cord. All patients were assigned intermittent bladder catheterization, based on urodynamic examination data. Patients with an intact plucking of the fingers were engaged with the ergotherapist in mastering the skill of performing bladder catheterization on their own. 6 (12) months after discharge from the in-patient facility, patients were questioned by phone using the Neurogenic Bladder Symptom Score (NBSS). These data were compared with the conclusion of the ergotherapist and the results of a retrospective neurological examination (American Spinal Injury Association Neurological Standard – ASIA).

Results. At the time of the survey, patients had urinary reflex urination with the prevailing methods of urine discharge – 39% (category D on the NBSS scale) and periodic catheterization (category C on the NBSS scale) – 32%. The only factor affecting the popularity of intermittent catheterization is the presence of the skill of its implementation directly by the patient (correlation coefficient $R=0.86$), which in turn depends only on the completeness of damage to the spinal cord (ASIA 1.20 vs 1.14; $p=0.04$); the quality of life of patients with neurogenic impaired urination was higher with an incomplete type of damage (C and D types according to ASIA; criterion $F=3.1$; $p=0.04$).

Conclusion. Among the factors affecting the adherence of patients to the prescribed method of urine discharge, the skill of self-fulfillment and social reasons associated with the complexity of organizing the implementation of intermittent catheterization of the bladder at home is of paramount importance.

Key words: Neurogenic bladder, neurogenic bladder dysfunction, spinal cord injury, tetraplegia, ergotherapist, intermittent catheterization.

For citation: Bushkov F.A., Salyukov R.V., Mashaneishvili Sh.G., Romanovskaya E.V. Intermittent catheterization of the bladder with tetraplegia due to spinal cord injury. Consilium Medicum. 2019; 21 (2): 64–68. DOI: 10.26442/20751753.2019.2.190219

Введение

Нейрогенная дисфункция мочеиспускания (НДМ) относится к характерным проявлениям повреждения шейных сегментов спинного мозга. Наряду с локомоторными нарушениями функции нижних и верхних конечностей расстройства мочеиспускания влияют на качество жизни пациента, определяют возможность реинтеграции в привычный социум [1]. По принятой в урологии классификации такие повреждения относятся к супрасакральным, т.е. локализованным выше сакрального центра мочеиспускания. Больные с супрасакральной НДМ – довольно гетерогенная

группа пациентов с различными симптомами со стороны мочевыводящих путей [2]. Под данным В.Улмз и соавт. (2014 г.) [3], доля пациентов с цервикальной тетраплегией (ЦТ) в структуре лиц со спинномозговой травмой составила 17%, при этом последние в 77,9% случаях используют метод периодической катетеризации (ПК) мочевого пузыря, в 3,8% – постоянное дренирование мочевого пузыря, у 13,8% больных имеется рефлексорное мочеиспускание.

У ряда пациентов супрасакральная НДМ сопровождается нарушением функции опорожнения мочевого пузыря, что может повлечь необратимые изменения со стороны

верхних мочевыводящих путей. В качестве основного метода лечения нарушения опорожнения мочевого пузыря нейрогенной природы рекомендована асептическая периодическая самокатетеризация [4]. Выполнение ПК пациентом с высоким уровнем спинномозговой травмы самостоятельно часто ограничено тетраплегией [5]. Однако часть больных даже при ограничении функции кисти демонстрируют возможность выполнения самокатетеризации мочевого пузыря [6]

Целью нашего пилотного исследования явилось изучение факторов, определяющих возможность применения метода ПК у пациентов с ЦТ.

Материалы и методы

Был проинтервьюирован по телефону 31 пациент с ЦТ. Все имели остаточные функции верхних конечностей и ранее проходили стационарную реабилитацию в реабилитационном центре для инвалидов «Преодоление» в период 2017–2018 гг. Опрос проводился с помощью вопросов Шкалы симптомов нейрогенного мочевого пузыря (Neurogenic Bladder Symptom Score – NBSS), вопросов, касающихся способности осуществлять пальцевой, кистевые захваты, реализовывать навыки катетеризации (НК). Также нас интересовали сохранность хватательной функции ведущей руки, возможность взять цилиндрический предмет, карандаш шипковым захватом и выполнять катетеризацию, нуждаемость при этом в посторонней помощи; варианты ответов – да/нет.

NBSS обладает хорошей валидностью и воспроизводимостью для популяции спинальных пациентов [7]. Она представлена в виде опросника, состоящего из 24 вопросов (с ранжированием вариантов ответов от 0 до 3 или 4, худший результат соответствует наивысшему баллу), с подсчетом ответов по 3 доменам: «недержание» (0–29 баллов), «накопление и опорожнение» (0–22 балла), «осложнения» (0–23 балла). По NBSS выделяют следующие методы отведения мочи:

- A – цистостома или постоянный катетер;
- B – урорезерватив (кондомный мочеприемник);
- C – ПК;
- D – самостоятельное мочеиспускание.

Качество жизни оценивается одним вопросом (0 баллов – доволен, 4 балла – несчастен). Среди методов отведения мочи у опрошенных нами пациентов тип A встречается в 1 (3%) случае; B – 8 (26%); C – 10 (32%); D – 12 (39%), при этом в 4 случаях тип B сочетался с типом C. По анкетированию NBSS: общий балл – 18 (12,0; 24,0), домен «недержание» – 1 (0,0; 7,0), домен «накопление/опорожнение» – 7 (5,0; 10,0), домен «осложнения» – 7 (5,0; 10,0) баллов.

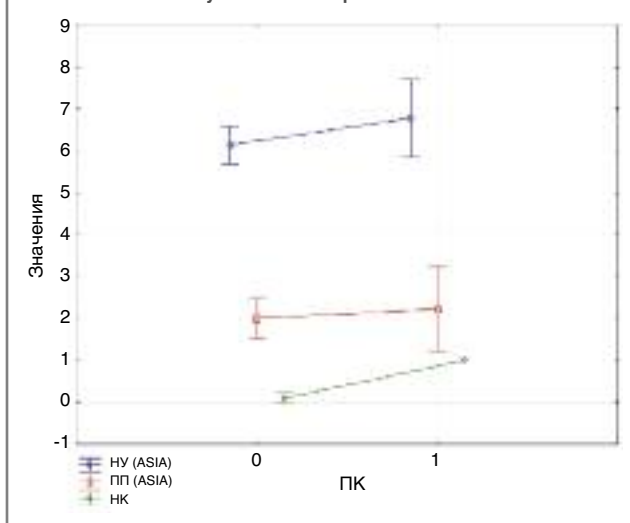
Анализ неврологического статуса выполнялся с помощью неврологического стандарта (International standards for neurological classification of spinal cord injury: American Spinal Injury Association) [8] на основании данных, полученных из историй болезни. Тяжесть позвоночно-спинномозговых нарушений классифицируется в соответствии с American Spinal Injury Association Impairment Scale (AIS):

- A – полное повреждение, отсутствие движений и чувствительной функции в нижних сакральных сегментах;
- B – неполное чувствительное (нет двигательной функции ниже неврологического уровня – НУ, присутствует чувствительность в дерматомах S4–5);
- C – неполное чувствительное и двигательное, в ключевых мышцах более 5 парных миотомов (10) мышечная сила ниже НУ – менее 3 баллов;
- D – более 1/2 пар ключевых мышц имеют силу более 3 баллов;
- E – норма чувствительная и двигательная.

НУ – наиболее каудальный сегмент спинного мозга с нормальной чувствительной и двигательной функцией на обеих сторонах тела, определяемый в результате тестиро-

Рис. 1. Влияние НУ, ПП спинного мозга и наличия НК на применение ПК.

Fig. 1. The influence of level, severity of spinal cord injury and catheterization ability on the use of periodic catheterization.



вания 28 дерматомов и ключевых мышц (10 миотомов) на правой и левой половине тела.

В исследование включили пациентов с ЦТ (n=31): 5 (16%) женщин и 26 (84%) мужчин с давностью заболевания 10 (8,0; 14,0) лет. Длительность позвоночно-спинномозговой травмы (ПСМТ) до 10 лет была у 57% больных, 10–20 лет – 32%, более 20 лет – 10%. Средний возраст пациентов, вошедших в исследование, составил (или медиана) 36 (29,0; 52,0) лет: до 40 лет – 54%, более 40 лет – 46%. Пациенты распределились по уровню повреждения сегментов спинного мозга: C4 – 3%, C5–C6 – 58%, C7–C8 – 32%, D1 – 6%; по полноте повреждения (ПП): тип A – 48%, B – 10%, C – 29%, D – 13%.

Полученные результаты обрабатывались методами статистического анализа при помощи статистического пакета Statistica 10.0. Данные представлены в виде медианы с интерквартильным размахом в 25 и 75% (перцентилей). Уровень значимости принятия нулевой гипотезы был принят менее 5%. В ряде случаев отмечалось ненормальное распределение исследуемого признака и применялась непараметрическая статистика. Для выявления различий между группами использовался визуальный анализ средних, однофакторный дисперсионный анализ, также выполнялось построение матрицы парных корреляций.

Результаты

В результате анкетирования по NBSS были получены следующие данные: общий балл – 18 (12,0; 24,0), домен «недержание» – 1 (0,0; 7,0), домен «накопление/опорожнение» – 7 (5,0; 10,0), домен «осложнения» – 7 (5,0; 10,0) баллов. Цилиндрический кистевой и шипковый пальцевый захват мог выполнить 21 (68%) испытуемый, не могли – 10 (32%), корреляция между способностью их осуществлять и применением ПК отсутствовала ($R=0,26$; $p>0,05$). Была обнаружена значимая корреляция между НУ и НК (критерий Спирмена $R=0,37$; $p<0,05$).

При анализе частоты применяемых способов мочеиспускания было определено, что тип A встречается у 1 (3%); тип B – 8 (26%); тип C – 10 (32%); тип D – 12 (39%) пациентов, при этом 4 пользовались несколькими способами отведения мочи (СОМ), несмотря на то что ведущим СОМ являлось самостоятельное, рефлексорное и ассистированное мочеиспускание.

При анкетировании установили, что ПК выполняли 11 (35%) опрошенных, при этом ее самостоятельно могли осуществить только 5 (16%) пациентов, а 6 были полностью зависимыми при ПК от посторонних лиц (у 1 чело-

века уровень повреждения C5 – 1, у 5 – C6; в 3 случаях неполное повреждение спинного мозга).

Дисперсионный анализ выявил зависимость применения метода ПК от наличия навыка ее выполнения пациентом или ухаживающими за ним лицами ($p=0,00$; $F=84,2$) и отсутствие зависимости от НУ ($p=0,14$) и ПП спинного мозга ($p=0,63$); рис. 1.

Отмечена высокая степень корреляции выполнения ПК и наличия этого навыка ($R=0,86$). При этом мы не нашли значимых корреляций со способностью пациентов к цилиндрическому и щипковому захватам кисти, которые были зафиксированы при консультации эрготерапевта.

Не было выявлено каких-либо корреляций между НУ повреждения спинного мозга и способностью пациента выполнять оба вида захватов (дисперсионный анализ: $p=0,55$ для цилиндрического захвата кисти; $p=0,40$ – для щипкового).

На рис. 2 представлена диаграмма, которая подтверждает, что пациенты с НУ повреждения сегментов C5, C6 имеют высокую вариабельность по хватательной функции кисти. Возможно, это связано с большой долей больных с неполным повреждением спинного мозга, а также с высокой долей лиц, имеющих в арсенале данные виды захватов. При анализе способности выполнять цилиндрический захват в зависимости от различий в НУ ПП статистически значимых различий не выявлено ($p=0,45$, $p=0,12$ соответственно), те же результаты зафиксированы и по щипковому захвату (0,44; 0,12). При оценке способности выполнять ПК-зависимости от НУ и ПП были обнаружены статистически значимые различия в последнем (AIS 1,20 против 1,14; $p=0,04$).

Интересным является наличие корреляции между качеством жизни пациентов (NBSS), ПП ($R=-0,41$) и возрастом ($R=-0,38$), что указывает на улучшение качества жизни у пациентов с неполным повреждением и увеличением возраста, также обращает на себя внимание отсутствие корреляции между НУ ПСМТ и СОМ ($R=0,07$; $p>0,05$).

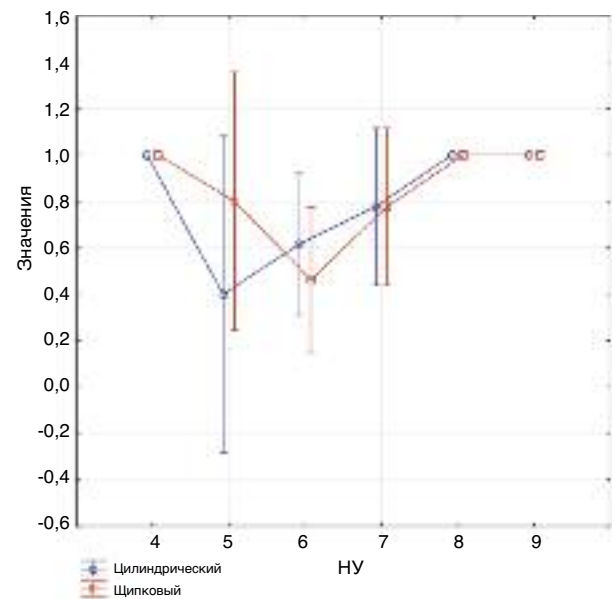
Еще один блок корреляций был выполнен между доменами NBSS и показал значимые взаимосвязи между доменами: недержание и накопление/опорожнение ($R=0,44$), накопление/недержание и осложнениями ($R=0,45$), качеством жизни и осложнениями ($R=0,51$). При этом дисперсионный анализ зависимости доменов NBSS от типа отведения мочи не показал значимых различий ($p=0,92$, домен 1; $p=0,34$, домен 2; $p=0,37$, домен 3). При этом, сравнивая СОМ и домен «осложнения» NBSS, видно, что самостоятельные микции и ПК не сопряжены с меньшим количеством баллов по указанному домену (рис. 3).

Дисперсионный анализ влияния ПП ($p=0,04$, критерий $F=3,1$), НУ ($p=0,43$), СОМ ($p=0,25$) обнаружил только влияние первого на качество жизни (NBSS). Высокое качество жизни (0 баллов) отмечается у пациентов с типом повреждения С и D (AIS), а пациенты с типом А и В имеют схожие высоковариабельные параметры качества жизни (от 1 до 3 баллов); рис. 4.

Обсуждение

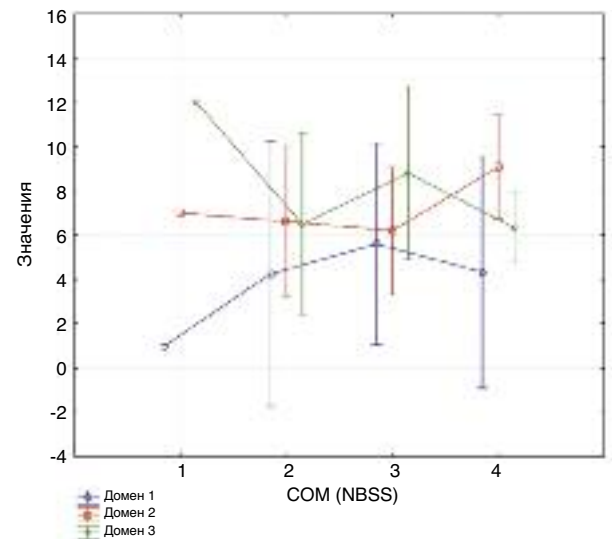
У пациентов с ЦТ значимым признаком возможности выполнять самостоятельную ПК мочевого пузыря является способность осуществлять щипковый захват кистью ведущей конечности такого предмета, как карандаш. Значение цилиндрического захвата в формировании навыка ПК при ЦТ еще изучается. На практике этот тест не является объективным. На возможность выполнения ПК при ЦТ оказывают влияние не только недостаточная функция рук (56,1% пациентов в исследовании), но и невозможность сидеть соответствующим образом, удерживать баланс (35,4%), спастичность (8,5%). Авторы [3] выделили и гендерные особенности: женщинам труднее было принять необходимую для ПК позу – 56,3%, а 70% мужчин испытыва-

Рис. 2. Влияние НУ на способность пациентов формировать цилиндрический и щипковый захваты.
Fig. 2. The influence of level of spinal cord injury on the ability of patients to perform cylindrical and plucked grip.



Примечание. Здесь и далее на рис. 4 – НУ (ASIA): 4 – C4, 5 – C5, 6 – C6, 7 – C7, 8 – C8, 9 – D1 сегменты спинного мозга.

Рис. 3. Влияние СОМ на блоки NBSS и их взаимосвязь.
Fig. 3. The influence of urine diversion method on NBSS domains and their interconnections.

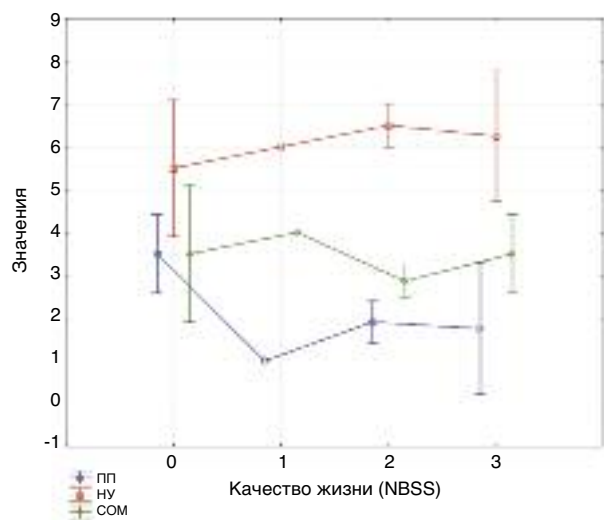


Примечание. Опросник NBSS: домен 1 – «недержание», домен 2 – «накопление и опорожнение», домен 3 – «осложнения», СОМ 1=A, 2=B, 3=C, 4=D.

ли дефицит двигательной функции рук. R.Bolinger и соавт. (2013 г.) указывают, что у 34% их пациентов препятствием к соблюдению назначенной ПК явилось ограничение доступа в ванную комнату [9]. По данным В.Yilmaz и соавт. (2014 г.), из наблюдаемых спинальных больных, использующих ПК, только 30,5% не могли осуществлять ее самостоятельно, в 10,4% случаев им помогли матери, 7,8% – другие родственники, 7,4% – супруги [3].

Нами зафиксирована корреляция между НУ ЦТ и НК. Несмотря на достаточно устоявшееся мнение о том, что

Рис. 4. Влияние полноты и уровня повреждения спинного мозга, СОМ на качество жизни (NBSS).
Fig. 4. The influence of level and severity of spinal cord injury and urine diversion method on the quality of life (NBSS).



Примечание. ПП (ASIA) 1=A, 2=B, C=3, D=4, E=5.

пациенты с повреждениями выше С6–С7 сегментов спинного мозга не могут проводить самостоятельную ПК [6], мы не получили достоверной зависимости между НУ и способностью пациента выполнять оба вида захвата. Также мы выявили корреляцию между мануальными возможностями больного и ПП спинного мозга. Однако полученные данные требуют подтверждения в дальнейших исследованиях на большей выборке пациентов.

Безусловно, формирование навыка выполнения ПК самим пациентом или ухаживающим за ним лицом – это достаточно важная часть работы реабилитационной бригады [1]. В нашем случае ведущее значение в обучении ПК отдается врачам эрготерапевту и урологу. При этом врач-уролог решает все теоретические вопросы, связанные с особенностями постоянного выполнения ПК. Это важная часть реабилитационной программы, так как ПК – инвазивная процедура, которая может осложниться инфицированием мочевыводящих путей [10]. Родственников и ухаживающих за больным лиц ПК обучает врач-уролог. Работа врача-эрготерапевта с пациентом носит прикладной характер, она заключается в тестировании мануальных навыков, их развитии и закреплении, обучении технике выполнения ПК.

Мы не выявили влияния НУ ЦТ и метода отведения мочи на качество жизни пациента по шкале NBSS. Нас удивил этот факт, так как мнение G.Sutton и соавт. (1991 г.) [11] о прямом влиянии ПК на степень ежедневной бытовой независимости пациентов и качество жизни подтверждается и более поздними исследованиями N.Yildiz и соавт. (2014 г.) [12]. Эти же авторы указывают, что от 77,9 до 81,0% больных ЦТ могут применять метод ПК. По данным G.Snoek и соавт. (2004 г.), 70–80% пациентов с ЦТ связывают улучшение функции мочевого пузыря, кишечника, функции верхних конечностей с улучшением качества их жизни [13].

В нашем случае методику ПК применяли лишь 32% пациентов. При этом мы понимаем, что лиц, нуждающихся в отведении мочи, должно быть больше, косвенно об этом можно судить по результатам исследования, проведенного в нашем Реабилитационном центре ранее. Тогда мы установили, что нарушения функции опорожнения мочевого пузыря, требующие ПК, имелись у 41,2% больных ЦТ [14]. Основным методом лечения нарушений функции опорож-

нения мочевого пузыря при НДМ признана ПК [15]. При этом предпочтение следует отдавать асептической методике с применением лубрицированных катетеров с фиксированным гидрофильным покрытием [16]. Применение современных дренажных катетеров для ПК мочевого пузыря связано с меньшим риском развития инфекционных и травматических осложнений, а также является более удобным для пациентов с мануальными ограничениями [17].

Низкий уровень выбора метода ПК в сравнении с другими СОМ мы связываем со многими факторами, среди которых можно выделить сложности с организацией регулярного выполнения ПК из-за социальных и бытовых проблем инвалида, необходимость применения М-холинолитиков и связанных с ними осложнений, страх перед инвазивностью способа и низким уровнем компетенции врачей-урологов, наблюдающих этих пациентов в амбулаторных условиях.

Заключение

На основании проведенного пилотного исследования мы подтвердили корреляцию возможности выполнения ПК и качества жизни пациента с ЦТ с ПП структур спинного мозга. Отсутствие достоверной связи между возможностью выполнения ПК и уровнем повреждения спинного мозга мы объясняем малой выборкой и особенностью дизайна исследования. Учитывая значение ПК в лечении нарушения функции выделения при ПСМТ, а также накопленный опыт успешного применения метода ПК для улучшения качества жизни пациентов с ЦТ, целесообразным является проведение дальнейших исследований определения места ПК в лечении пациентов с нарушением функции выделения при ЦТ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

- Cameron AP, Wallner LP, Tate DG et al. Bladder management after spinal cord injury in the United States 1972 to 2005. *J Urol* 2010; 184: 213–7.
- Powell CR. Not all neurogenic bladders are the same: a proposal for a new neurogenic bladder classification system. *Transl Androl Urol* 2016; 5: 12–21.
- Yilmaz B, Akkoç Y, Alaca R et al. Intermittent catheterization in patients with traumatic spinal cord injury: obstacles, worries, level of satisfaction. *Spinal Cord* 2014; 52 (11): 826–30. DOI: 10.1038/sc.2014.134
- Кривобородов Н.С., Ефремов Н.С. Методы опорожнения мочевого пузыря. Рук. для врачей. М.: Е-нот, 2016. [Krivoborodov N.S., Efremov N.S. Metody oporozhneniia mochevogo puzyria. Ruk. dlia vrachei. Moscow: E-not, 2016 (in Russian).]
- Harvey LA, Batty J, Jones R, Crosbie J. Hand function of C6 and C7 tetraplegics 1–16 years following injury. *Spinal Cord* 2001; 39: 37–43.
- Hashizume C, Fukui J. Improvement of upper limb function with respect to urination techniques in quadriplegia. *Paraplegia* 1994; 32: 354–7.
- Weik B, Lenherr S, Elliott S et al. The Neurogenic Bladder Symptom Score (NBSS): a secondary assessment of its validity, reliability among people with a spinal cord injury. *Spinal Cord* 2018; 56 (3): 259–64. DOI: 10.1038/s41393-017-0028-0
- Marino RJ, Barros T, Biering-Sorensen F et al. ASIA Neurological Standards Committee 2002. International standards for neurological classification of spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 2003; 26 (Suppl. 1): S50–56.
- Bolinger R, Engberg S. Barriers, complications, adherence, and self-reported quality of life for people using clean intermittent catheterization. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2013; 40: 83–9.
- Penders J, Huylenbroeck AA, Everaert K et al. Urinary infections in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord* 2003; 41: 549–52.
- Sutton G, Shah S, Hill V. Clean Intermittent Self-catheterisation for Quadriplegic Patients-A Five Year Follow-up. *Paraplegia* 1991; 29: 542–9.
- Yildiz N, Akkoç Y, Erhan B et al. Neurogenic bladder in patients with traumatic spinal cord injury: treatment and follow-up. *Spinal Cord* 2014; 52 (6): 462–7. DOI: 10.1038/sc.2014.41
- Snoek GJ, Ijzerman MJ, Hermens HJ et al. Survey of the needs of patients with spinal cord injury: impact and priority for improvement in hand function in tetraplegics. *Spinal Cord* 2004; 42 (9): 526–32.

14. Салюков Р.В., Колмаков А.С. Нарушения мочеиспускания при шейном уровне позвоночно-спинномозговой травмы. Consilium Medicum. 2016; 18 (2.1): 45–8.
[Salukov R.V., Kolmakov A.S. Urinary dysfunction in patients with cervical spinal cord injury. Consilium Medicum. 2016; 18 (2.1): 45–8 (in Russian).]
15. Abrams P, Agarwal M, Drake M et al. A proposed guideline for the urological management of patients with spinal cord injury. BJU Int 2008; 101: 989–94.
16. Li L. Impact of hydrophilic catheters on urinary tract infections in people with spinal cord injury: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Phys Med Rehabil 2013; 94: 782. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23168400>
17. Kiddoo D. Randomized Crossover Trial of Single Use Hydrophilic Coated vs Multiple Use Polyvinylchloride Catheters for Intermittent Catheterization to Determine Incidence of Urinary Infection. J Urol 2015; 194: 174. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25584995>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Бушков Федор Анатольевич – канд. мед. наук, врач ЛФК АО «РЦ "Преодоление"». E-mail: bushkovfedor@mail.ru

Салюков Роман Вячеславович – канд. мед. наук, доц. каф. эндоскопической урологии фак-та повышения квалификации медицинских работников ФГАОВ ВО РУДН, науч. консультант АО «РЦ "Преодоление"». E-mail: salukov2012@yandex.ru

Машанеишвили Шахро Геннадьевич – аспирант каф. эндоскопической урологии фак-та повышения квалификации медицинских работников ФГАОВ ВО РУДН

Романовская Елена Васильевна – ст. эрготерапевт ЛФК АО «РЦ "Преодоление"»

Fedor A. Bushkov – Cand. Sci. (Med.), Rehabilitation Center for Persons with Disabilities "Preodolenie". E-mail: bushkovfedor@mail.ru

Roman V. Salyukov – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., People's Friendship University of Russia, Rehabilitation Center for Persons with Disabilities "Preodolenie". E-mail: salukov2012@yandex.ru

Shakro G. Mashaneishvili – Graduate Student, People's Friendship University of Russia

Elena V. Romanovskaya – Senior ergotherapist, Rehabilitation Center for Persons with Disabilities "Preodolenie"

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.02.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.04.2019

Исследование эффективности воздействия различных лекарственных форм и схем патогенетической терапии на боль в спине и суставах у коморбидных больных остеоартритом

Л.В.Васильева, Е.Ф.Евстратова[✉], А.В.Никитин, Н.С.БурдинаФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия
[✉]elizavet-evstratov@yandex.ru**Аннотация****Цель.** Сравнить безопасность и эффективность применения различных лекарственных форм хондроитинсульфата (ХС) и глюкозаминасульфата (Г) в сочетании с низкоинтенсивным лазерным излучением (НИЛИ) у больных с болями в спине и суставах с коморбидной патологией.**Материалы и методы.** Пролечены 86 человек (66 женщин и 20 мужчин) в возрасте 62,6±4,6 года с остеоартритом коленных, тазобедренных суставов и спондилоартрозом. Первой группе 48 пациентов вводились парентеральные формы ХС и Г в комбинации с НИЛИ. Парентеральное введение ХС и Г провели 20 больным с тем же диагнозом и той же возрастной категории. Пероральные формы ХС и Г принимали 18 аналогичных по патологии больных (14 женщин и 4 мужчины).**Результаты.** Показано значимое улучшение субъективного и объективного состояния пациентов, пролеченных парентерально ХС+Г и НИЛИ, уже на 10–12-й день лечения. Боль в коленных суставах, поясничном отделе позвоночного столба по визуальной аналоговой шкале (мм) уменьшилась на 32% и составила 24,8±0,49 мм, тогда как до лечения ее значения были 74,4±0,26 мм ($p<0,05$). На 25–28-й день наблюдения и через 3 мес интенсивность болевого синдрома продолжала существенно снижаться и была 18,8±1,12 мм ($p<0,05$). В группе, получившей парентеральную терапию, боль в суставах достоверно уменьшилась уже на 10–12, 25–28-й день и через 3 мес наблюдения, но менее значимо по сравнению с 1-й группой ($p<0,05$). В 3-й группе, пролеченной только пероральными формами ХС+Г, была констатирована положительная динамика данного показателя только через 3 мес ($p<0,05$) и сопровождалась развитием побочных явлений со стороны органов пищеварения.**Заключение и выводы.** Продемонстрировано значимое преимущество терапии парентеральными формами ХС и Г, обусловленное более быстрым наступлением противовоспалительного и обезболивающего эффекта, отсутствием осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта. Комбинация местного воздействия НИЛИ с введением парентеральных форм ХС и Г потенцировала и ускоряла все перечисленные эффекты испытываемых препаратов.**Ключевые слова:** остеоартрит, хондроитинсульфат, Хондрогард, глюкозаминсульфат, Сустагард Артро, низкоинтенсивное лазерное излучение.**Для цитирования:** Васильева Л.В., Евстратова Е.Ф., Никитин А.В., Бурдина Н.С. Исследование эффективности воздействия различных лекарственных форм и схем патогенетической терапии на боль в спине и суставах у коморбидных больных остеоартритом. Consilium Medicum. 2019; 21 (2): 69–73. DOI: 10.26442/20751753.2019.2.190244

Original Article

Study of different pharmaceutical forms and pathogenic therapy regimen effectiveness for back and joint pain treatment in comorbid patients with osteoarthritis

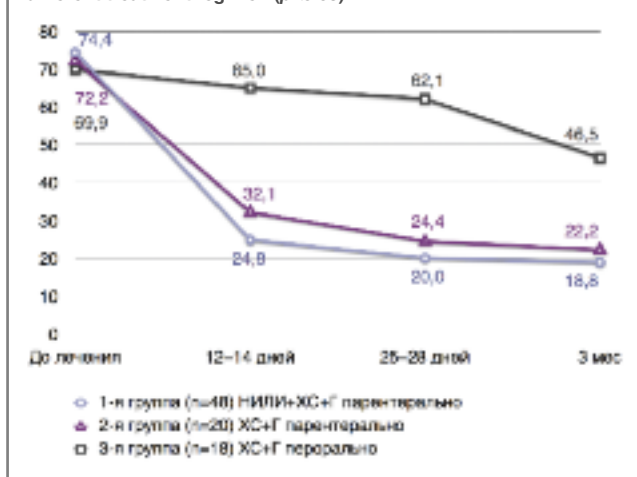
Lyudmila V. Vasil'eva, Elizaveta F. Evstratova[✉], Anatolii V. Nikitin, Nadezhda S. BurdinaN.N.Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia
[✉]elizavet-evstratov@yandex.ru**Abstract****Aim.** To compare the safety and efficacy of using various dosage forms of chondroitin sulfate (CS) and glucose amino sulfate (G) in combination with low-intensity laser radiation (LILR) in patients with back pain and joints with comorbid pathology.**Materials and methods.** 86 patients (60 women and 20 men) aged 62.6±4.6 years with OA knee, hip joints and spondylosarthritis. 48 patients were treated injecting forms of CS and G in combination with LILR. 20 patients with the same diagnosis and the same age category have had parenteral introduction of CS and G. 18 similar in pathology of patients took oral forms CS and G.**Results and discussion.** The significant improvement of subjective and objective condition of patients treated with parenteral CS+G and LILR already on 10–12 day of treatment is shown. The pain in the knee joints, lumbar spine decreased to Visual analogue scale (mm) 32% and amounted to 24.8±0.49 mm, whereas before the treatment of its values were 74.4±0.26 mm ($p<0.05$). On 25–28 observation day and three months later intensity of pain syndrome continued to decrease significantly and was 18.8±1.12 ($p<0.05$). In the group, received parenteral therapy, joint pain has significantly decreased already on 10–12, 25–28 day and after 3 months of observation, but less significant when compared with the group 1, $p<0.05$. In group 3, treated only with oral forms of CS+G, the positive dynamics of this indicator was noted only after three months ($p<0.05$) and was accompanied by the development of side effects from the digestive organs.**Conclusions.** The significant advantage of therapy with parenteral forms of CS and G, caused by faster onset of anti-inflammatory and analgesic effect, absence of complications on the part of gastrointestinal tract is demonstrated. Combination of local influence of LILR with introduction of parenteral forms of CS and G has potentially and accelerated all listed effects of subjects of preparations.**Key words:** osteoarthritis, spondylosarthritis, chondroitin sulfate, Chondroguard, glucosamine, Sustaguard Arthro, low-intensity laser radiation.**For citation:** Vasil'eva L.V., Evstratova E.F., Nikitin A.V., Burdina N.S. Study of different pharmaceutical forms and pathogenic therapy regimen effectiveness for back and joint pain treatment in comorbid patients with osteoarthritis. Consilium Medicum. 2019; 21 (2): 69–73. DOI: 10.26442/20751753.2019.2.190244

В последние десятилетия боль в спине и суставах стала одной из актуальных проблем населения и проблемой номер один прежде всего для врачей амбулаторного приема [1, 2]. Общеизвестно, что наиболее часто боль в суставах обусловлена остеоартритом (ОА). Доказано, что основным патогенетическим механизмом боли при этом тяжелом заболевании является воспалительный катаболизм в сустав-

ном хряще, синовиальной оболочке, суставе, развившийся вследствие активного участия в этом патологическом процессе провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-6, фактор некроза опухоли α [3]. Также медицинская общественность в последние годы все чаще стала уделять внимание спондилоартрозу (СА), одной из распространенных форм ОА (фасеточный синдром), как ча-

Группа	1-я	2-я	3-я
Схема терапии	НИЛИ+ХС+Г парентерально (n=48)	ХС+Г парентерально (n=20)	ХС+Г перорально (n=18)
Число больных, страдающих гастропатологией, %	42,0 (90,4%)	17,0 (85%)	14 (77,7%)

Рис. 1. Динамика боли по ВАШ (мм) коленных суставов, суставов поясничного отдела позвоночника при применении различных схем лечения ($p < 0,05$).
Fig. 1. Pain severity dynamics according to Visual analogue scale in mm in knee joints and lumbar part of the spine joints after use of different treatment regimen ($p < 0.05$).



стой патогенетической причине боли в спине. Объединяет эти два заболевания единый патогенез, а именно: агрессивный, воспалительный катаболизм, поражающий все структуры дугоотростчатых, синовиальных (фасеточных) суставов позвоночного столба [4, 5]. Необходимо отметить, что еще одна глобальная трудность, с которой сталкиваются лечащие врачи при ведении пациентов с ОА, – наличие у них сопутствующих хронических заболеваний, таких как патология желудочно-кишечного тракта, сахарный диабет, метаболический синдром, бронхиальная астма [6, 7]. Современные принципы коррекции боли в суставах и спине базируются на поэтапном применении анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в различных формах [8]. Однако общеизвестно, что даже селективные НПВП при их применении оказывают выраженное негативное воздействие на функцию жизненно важных органов и систем [6]. Физиотерапевтические мероприятия, активно применяемые в лечении костно-мышечных заболеваний, оказывают краткосрочный обезболивающий эффект [9, 10]. В связи с этим поиск новых методов и форм лечения пациентов с ОА становится актуальным и необходимым. Все вышеизложенное предполагает создание новой стратегии в лечении данной сочетанной патологии. Международные медицинские сообщества по изучению ОА [11], Ассоциация ревматологов России активно занимаются проблемами лечения боли в суставах и позвоночнике при этом тяжелом страдании и рекомендуют включать в комплексную терапию больных данной группы симптоммодифицирующие препараты замедленного действия, а именно хондроитина сульфат (ХС) и глюкозамина сульфат (Г) [12]. ХС – это высокомолекулярный мукополисахарид, уменьшающий дегенерацию суставного хряща, улучшающий обменные процессы в гиалиновом хряще. Кроме того, препарат ускоряет процессы восстановления костной ткани, стимулирует синтез протеогликанов, угнетает действие протеолитических ферментов [13]. Обезболивающая эффективность ХС аналогична лечению короткими курсами НПВП [14]. Гарантированный высокий про-

филь безопасности делает данное лекарственное средство незаменимым у коморбидных больных ОА и СА [15]. Патогенетическим дополнением ХС стал Г, так как его применение сопровождается уменьшением продукции металлопротеиназы, ингибированием патологического действия провоспалительных цитокинов, угнетением агрессивного катаболизма. Незаменимым положительным качеством Г является его активное встраивание хондроцитами в специализированную неповрежденную хрящевую ткань, в так называемые глюкозаминсульфатные цепи. Все перечисленные свойства препарата доказывают обоснованность применения его в комплексной терапии пациентов с ОА и СА [16]. Применение немедикаментозных методов лечения при заболеваниях опорно-двигательного аппарата в последние годы также привлекает все больше внимания врачей амбулаторного приема. Проведено достаточно много исследований, демонстрирующих успешность лечения больных ОА низкоинтенсивным лазерным излучением (НИЛИ) [17].

Цель исследования – сравнить безопасность и эффективность длительного, парентерального, комбинированного применения ХС и Г в сочетании с НИЛИ у больных с болями в спине и суставах с коморбидной патологией с использованием только парентеральных или таблетированных форм этой же группы лекарственных средств.

Материалы и методы

В условиях амбулаторного приема БУЗ «Воронежская городская клиническая поликлиника №1» (корпус №2) в патогенетическую терапию 48 пациентов (40 женщин и 8 мужчин) в возрасте $62,6 \pm 4,6$ года с длительными (свыше 8 лет) болями в спине и суставах (1-я группа) включили парентеральные формы ХС (препарат Хондрогард®) и Г (препарат Сустагард® Артро) по следующей схеме. Препараты Хондрогард® – 1, 3, 5-й и так далее дни через день внутримышечно в течение 2 мес (№30). Первые 3 инъекции вводили по 1 мл (100 мг), с 4-й инъекции – 2 мл (200 мг). Препараты Сустагард® Артро – 2, 4, 6-й и так далее дни по 400 мг через день в течение 4–6 нед (№20). Учитывая мощное обезболивающее и противовоспалительное воздействие парентеральных форм ХС и Г на болевой синдром у больных с суставной патологией, доказанное во многих научных исследованиях [18], применили НИЛИ одновременно с парентеральным введением Хондрогарда и Сустагарда Артро. НИЛИ осуществляли в течение 10–12 дней на оба коленных сустава и поясничный отдел позвоночника, фасеточные суставы L1–L5, применив прибор «Мустанг 2000» с интенсивностью излучения головки 2000, длиной волны 0,89 мкм, частотой импульсов 80–1500 Гц. Продолжительность облучения составила в совокупности на все точки 12 мин. Через 3 мес курс лазеротерапии был повторен. Только парентеральное введение Хондрогарда и Сустагарда Артро провели 20 больным 2-й группы (12 женщин и 8 мужчин), с тем же диагнозом и той же возрастной категории. Курс лечения пероральными формами ХС и Г (500 мг глюкозамина гидрохлорида и 400 мг ХС) провели 18 исследуемым контрольной 3-й группы (14 женщин и 4 мужчины) того же пола и возраста, страдающих ОА и СА той же стадии и тяжести: по 1 капсуле 3 раза в день на протяжении первых 3 нед, а затем по 2 капсулы в день 4 мес. Перед началом лечения после получения информированного согласия пациентов на участие в исследовании во

всех группах подтвердили диагноз ОА коленных, тазобедренных суставов и СА дугоотростчатых суставов в поясничном отделе позвоночного столба. СА предполагали при наличии у пациентов болевого синдрома в поясничной области, интенсивность которого увеличивалась при нагрузке (ротации, сгибании и разгибании), а также наличии боли при пальпации фасеточных суставов L1–L5 [19]. С помощью рентгенологического и по показаниям магнитно-резонансного исследования подтвердили диагноз ОА, СА I–II стадии по J.Kellgren и J.Lawrence и исключили наличие межпозвоночных грыж дисков. Во всех группах у 80–90% больных констатировали наличие коморбидной патологии органов пищеварения в стадии ремиссии по данным фиброгастродуоденоскопии (табл. 1). Проанализировали ухудшение состояния пациентов по коморбидной патологии по результатам опроса и непосредственных методов исследования (табл. 2). Для оценки результативности лечения использовали такой функциональный показатель, как тест «Встань и иди» (UP and GO) [20]. Время выполнения процедуры определяли в секундах. Если тест не выполнялся пациентом или длительность его выполнения превышала 10–12 с, то это подтверждало наличие у пациента неустойчивости за счет патологии опорных суставов и позвоночного столба [21]. Также оценивали болевой синдром в суставах позвоночного столба и коленных суставах с помощью визуальной аналоговой шкалы – ВАШ (мм). Итоги исследования оценили с помощью программы Statistica 6. Результаты считали статистически достоверными при $p < 0,05$. Результаты исследования представлены на рис. 1, 2; см. табл. 1, 2.

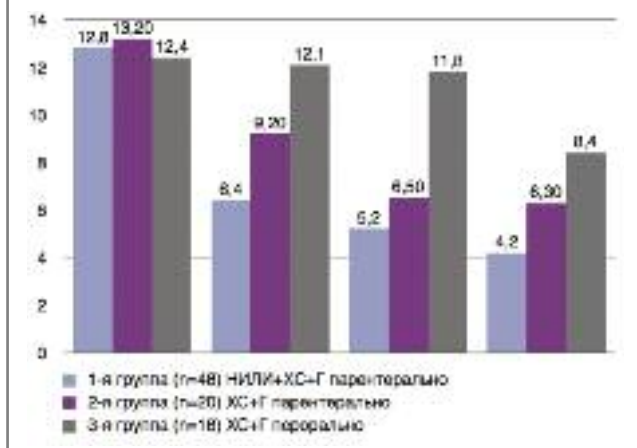
Результаты исследования

При оценке клинического течения заболевания у пациентов под влиянием проводимой патогенетической терапии наблюдалось значимое улучшение субъективного и объективного состояния пациентов, пролеченных парентерально ХС+Г и НИЛИ, уже на 10–12-й день лечения. Так боль по ВАШ (в мм) в коленных суставах, поясничном отделе позвоночного столба (дугоотростчатые суставы L1–L5) уменьшилась на 32% и составила $24,8 \pm 0,49$ мм по ВАШ, тогда как до лечения ее значения были $74,4 \pm 0,26$ мм, $p < 0,05$. На 25–28-й день наблюдения и через 3 мес интенсивность болевого синдрома продолжала существенно снижаться и была $18,8 \pm 1,12$ мм по ВАШ, $p < 0,05$. Во 2-й группе, получившей только парентеральную терапию ХС+Г, боль в суставах по ВАШ (мм) также достоверно уменьшилась уже на 10–12-й день наблюдения, но менее значимо по сравнению с 1-й группой ($p < 0,05$). Ее значения соответственно были до лечения $72,2 \pm 1,16$ мм, через 10–12 дней – $32,1 \pm 0,66$ мм, на 25–28-й день – $24,4 \pm 0,38$ мм, и через 3 мес боль была минимальной, составив $22,2 \pm 0,98$ мм по ВАШ ($p < 0,05$). В 3-й группе, пролеченной только пероральными формами ХС+Г, была констатирована положительная динамика боли по ВАШ (мм), но это улучшение было крайне медленным и минимальным ($p > 0,05$). Только через 25–28 дней боль по ВАШ в этой группе снизилась с $69,9 \pm 0,92$ до $62,1 \pm 0,46$ мм, а достоверное улучшение мы констатировали лишь через 3 мес наблюдения. Боль хотя и беспокоила пациентов, но ее выраженность была минимальной – $46,5 \pm 1,26$ мм ($p < 0,05$). Однако по сравнению с результатами лечения 1, 2-й групп эти показатели были существенно хуже, $p < 0,05$ (см. рис. 1).

Оценка эффективности лечения с помощью теста «Встань и иди» показала следующие результаты. Время выполнения пробы в 1-й группе улучшалось быстрее и значимее: так, до лечения результат был $12,8 \pm 2,26$ с, на 10–12-й день – $6,4 \pm 2,94$ с. И такая выраженная результативность лечения сохранялась через 3 мес ($p < 0,05$). Во 2-й группе этот тест больные выполняли достоверно лучше с 10–12-го дня лечения, однако по сравнению с 1-й группой результат был менее значим, составив $9,2 \pm 1,82$ с ($p < 0,05$). В 3-й группе,

Группа	1-я (n=48)	2-я (n=20)	3-я (n=18)
Схема терапии	НИЛИ+ХС+Г парентерально	ХС+Г парентерально	ХС+Г перорально
Лечение завершили	48 (100%)	20 (100%)	12 (66,6%)
Побочные эффекты	–	–	6 (33,3%)
Недостаточная эффективность	1 (2,1%)	2 (4,2%)	5 (27,9%)
Отмена лечения	–	–	2 (11%)

Рис. 2. Динамика показателей теста «Встань и иди» (UP and GO) в группах при применении различных схем лечения в секундах ($p<0,05$).
Fig. 2. Dynamics of Up and Go test results in seconds in groups after use of different treatment regimen ($p<0,05$).



получавшей пероральные формы ХС+Г, улучшение функциональных показателей суставов позвоночного столба было в более длительные сроки и несущественным, $p>0,05$ (см. рис. 2).

Мы оценили эффективность лечения и развитие побочных феноменов со стороны органов пищеварения в группах. Больные всех трех групп до лечения по анамнезу страдали гастритом, дуоденитом в стадии ремиссии, подтвержденным фиброгастроскопией. Жалоб на органы пищеварения не предъявляли. У всех исследуемых 1-й группы, пролеченных парентерально ХС+Г+НИЛИ, по данным обследования отсутствовали побочные осложнения со стороны органов пищеварения и эффективность лечения была высокой. Только у одного пациента положительный результат был минимальным. Во 2-й группе, получавшей ХС+Г парентерально, 18 пациентов дали существенную положительную динамику и не предъявляли жалоб со стороны органов пищеварения. У 2 (4,2%) пациентов эффективность была минимальной. В 3-й группе, пролеченной перорально ХС+Г в форме капсул, у 6 (33,3%) пациентов развились побочные явления со стороны органов пищеварения (боль в желудке, тошнота, болезненность при пальпации в эпигастрии). В итоге, после данных гастроскопии (обострение гастрита, дуоденита), 2 (11%) больным лечение пришлось отменить. У 5 (27,9%) больных лечение не дало положительных результатов (см. табл. 2).

Заключение и выводы

Оценка итогов терапии пациентов с ОА коленных суставов в сочетании с СА различными формами ХС и Г, а также лазерного излучения убедительно продемонстрировала преимущество парентеральных форм ХС и Г. Это преимущество выразалось в более быстром и выраженном обезболивающем эффекте, восстановлении функциональных способностей суставов и отсутствии побочных осложне-

ний со стороны желудочно-кишечного тракта. Комбинация местного воздействия НИЛИ с введением парентеральных форм ХС и Г значительно потенцировала и ускорила все перечисленные эффекты испытуемых препаратов. Применение только пероральных форм ХС и Г характеризовалось очень медленным наступлением клинического улучшения, нередко сопровождалось обострением коморбидной патологии органов пищеварения и у 27% больных было неэффективно.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

- Долгова И.Н., Чигрина Н.В., Карпов С.М., Вышлова И.А. Факторы формирования хронической вертеброгенной патологии. Современные проблемы науки и образования. 2015; 5: 18–9.
[Dolgova I.N., Chigrina N.V., Karpov S.M., Vyshlova I.A. Faktory formirovaniia khronicheskoi vertebrogennoi patologii. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniia. 2015; 5: 18–9 (in Russian).]
- Долгова И.Н., Чигрина Н.В. Некоторые факторы, участвующие в поддержании хронической вертеброгенной боли в спине. Рос. журнал боли. 2016; 2 (50): 15–6 (in Russian).
[Dolgova I.N., Chigrina N.V. Nekotorye faktory, uchastvuiushchie v podderzhanii khronicheskoi vertebrogennoi boli v spine. Ros. zhurnal boli. 2016; 2 (50): 15–6 (in Russian).]
- Васильева Л.В. и др. Дифференцированный подход в лечении больных остеоартрозом с кардиоваскулярной патологией. Рос. кардиол. журн. 2016; 2 (130): 84–9.
[Vasileva L.V. et al. Differentsirovannyi podkhod v lechenii bol'nykh osteoartrozom s kardiovaskularnoi patologiei. Ros. kardiolog. zhurn. 2016; 2 (130): 84–9 (in Russian).]
- Воробьева О.В. Фасеточный синдром. Вопросы терапии и профилактики. РМЖ. 2013; 32 (12): 1647–51.
[Vorobeveva O.V. Fasetochnyi sindrom. Voprosy terapii i profilaktiki. RMZh. 2013; 32 (12): 1647–51 (in Russian).]
- Leboeuf-Yde C, Nielsen J, Kyvik KO et al. Pain in the lumbar, thoracic or cervical regions: do age and gender matter? A population-based study of 34,902 Danish twins 20–71 years of age. BMC Musculoskelet Disord 2009; 20: 39–43.
- Чичасова Н.В. Остеоартроз и коморбидность: проблемы выбора нестероидных противовоспалительных препаратов. Фарматека. 2015; 6: 7–13.
[Chichasova N.V. Osteoartroz i komorbidnost': problemy vybora nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov. Farmateka. 2015; 6: 7–13 (in Russian).]
- Rostom A, Muir K, Dubé C et al. Gastrointestinal safety of cyclooxygenase-2 inhibitors: a Cochrane Collaboration systematic review. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5: 818–28.
- Каратеев А.Е., Лиля А.М. Остеоартрит: современная клиническая концепция и некоторые перспективные терапевтические подходы. Научно-практическая ревматология. 2018; 56 (1): 70–81.
[Karateev A.E., Lila A.M. Osteoartrit: sovremennaiia klinicheskaiia kontseptsiiia i nekotorye perspektivnye terapevtycheskie podkhody. Nauchno-prakticheskaiia revmatologiiia. 2018; 56 (1): 70–81 (in Russian).]
- Дамулин И.В. Терапевтические возможности при болях в спине вертеброгенного генеза (применение кетопрофена и другие методы лечения). Журн. неврологии и психиатрии. 2014; 2: 81–6.
[Damulin I.V. Terapevtycheskie vozmozhnosti pri boliakh v spine vertebrogennogo geneza (primenienie ketoprofena i drugie metody lecheniia). Zhurn. nevrologii i psikiatrii. 2014; 2: 81–6 (in Russian).]
- Вовченко В.И. Современные возможности лечения остеоартрита коленного сустава в условиях поликлинического звена. Инновации в науке. 2017; 6 (67): 29–31.
[Vovchenko V.I. Sovremennye vozmozhnosti lecheniia osteoartrita kolennogo sustava v usloviakh poliklinicheskogo zvena. Innovatsii v nauke. 2017; 6 (67): 29–31 (in Russian).]

11. Bruyere O et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum* 2014; 44 (3): 253–63.
12. Fernandez L et al. EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1125–35.
13. Чигрина Н.В., Долгова И.Н. Современные подходы к лечению неврологических осложненных вертеброгенной патологии. *Международный журн. экспериментального образования*. 2014; 8–1: 18–20.
[Chigrina N.V., Dolgova I.N. Sovremennye podkhody k lecheniiu nevrologicheskikh oslozheniiu vertebrogennoi patologii. *Mezhdunarodnyi zhurn. eksperimental'nogo obrazovaniia*. 2014; 8–1: 18–20 (in Russian).]
14. Алексеев Л.И., Гольдзон Г.Д. Неспецифическая боль в нижней части спины: от симптоматического лечения к патогенетическому. *Журн. неврологии и психиатрии*. 2014; 2: 51–5.
[Alekshev L.I., Goldzon G.D. Nespetsificheskaiia bol' v nizhnei chasti spiny: ot simptomaticheskogo lecheniia k patogeneticheskomu. *Zhurn. nevrologii i psikiatrii*. 2014; 2: 51–5 (in Russian).]
15. Васильева Л.В., Ступенчатая терапия хондроитинсульфатом у больных с остеоартритом на поликлиническом этапе. *Соврем. ревматология*. 2017; 3: 77–80.
[Vasil'eva L.V., Stupenchataia terapiia khondroitinsulfatom u bol'nykh s osteoartritom na poliklinicheskoi etape. *Sovrem. revmatologiya*. 2017; 3: 77–80 (in Russian).]
16. Мартынов А.И. и др. Ведение больных остеоартритом с коморбидностью в общей врачебной практике: мнение экспертов, основанное на доказательной медицине. *Лечащий врач*. 2015; 4: 39–44.
[Martynov A.I. et al. Vedenie bol'nykh osteoartritom s komorbidnostiu v obshchei vrachebnoi praktike: mnenie ekspertov, osnovannoe na dokazatel'noi meditsine. *Lechashchii vrach*. 2015; 4: 39–44 (in Russian).]
17. Васильева Л.В. и др. Анализ результатов лечения больных остеоартритом комбинированным лазерным излучением в поликлинических условиях. *iScience. Актуальные научные исследования в современном мире*. 2017; 25 (Ч. 3): 15–21.
[Vasil'eva L.V. et al. Analiz rezul'tatov lecheniia bol'nykh osteoartritom kombinirovannym lazernym izlucheniem v poliklinicheskikh usloviakh. *iScience. Aktual'nye nauchnye issledovaniia v sovremennom mire*. 2017; 25 (Ch. 3): 15–21 (in Russian).]
18. Евстратова Е.Ф. Клиническая оценка эффективности различных методов патогенетической терапии больных суставным синдромом с сопутствующими заболеваниями внутренних органов. *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. 2009; 8 (2): 239–42.
[Evstratova E.F. Klinicheskaia otsenka effektivnosti razlichnykh metodov patogeneticheskoi terapii bol'nykh sustavnym sindromom s soputstvuiushchimi zabolevaniiami vnutrennikh organov. *Sistemnyi analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh*. 2009; 8 (2): 239–42 (in Russian).]
19. Азимова Ю.Э., Нувахова М.Б., Рачин А.П. Боль в спине при фасеточном синдроме: контроверсия или консенсус? *РМЖ*. 2015; 24: 1446–8.
[Azimova Yu.E., Nuvakhova M.B., Rachin A.P. Bol' v spine pri fasetochnom sindrome: kontroversiia ili konsensus? *RMZh*. 2015; 24: 1446–8 (in Russian).]
20. Рабочая тетрадь ревматолога. Тесты для определения риска падений. *Визуальная ревматология*. 2015; 6: 14.
[Rabochaia tetrad' revmatologa. Testy dlia opredeleniia riska padenii. *Vizual'naia revmatologiya*. 2015; 6: 14 (in Russian).]
21. Zhu K, Devine A, Prince RL. Timed Up and Go test and BMD as predictors of fractures: a 10-year longitudinal study. *J Bone Mineral Research* 2008; 23: s119.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Васильева Людмила Валентиновна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н.Бурденко». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9900-556X>

Евстратова Елизавета Федоровна – д-р мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н.Бурденко». E-mail: elizavet-evstratov@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9343-6222>

Никитин Анатолий Владимирович – д-р мед. наук, проф. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н.Бурденко». ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7349-4708>

Бурдина Надежда Сергеевна – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н.Бурденко». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0164-7207>

Lyudmila V. Vasil'eva – D. Sci. (Med.), Full Prof., N.N.Burdenko Voronezh State Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9900-556X>

Elizaveta F. Evstratova – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., N.N.Burdenko Voronezh State Medical University. E-mail: elizavet-evstratov@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9343-6222>

Anatolii V. Nikitin – D. Sci. (Med.), Prof., N.N.Burdenko Voronezh State Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7349-4708>

Nadezhda S. Burdina – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., N.N.Burdenko Voronezh State Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0164-7207>

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.03.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.04.2019

Проблемы терапии скелетно-мышечной боли: фокус на нимесулид

Е.Ю.Погожева[✉], В.Н.Амירджанова, А.Е.Каратеев

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А.Насоновой», Москва, Россия
[✉]dr.pogozheva@gmail.com

Аннотация

В настоящее время эффективное купирование боли является одной из важнейших задач современного общества. Подавляющее большинство всех заболеваний сопровождается болью, а в пожилом возрасте распространенность болевого синдрома различной этиологии значительно увеличивается. Основные болезни, сопровождающиеся скелетно-мышечной болью (СМБ), – неспецифическая боль в спине, остеоартрит и ревматологическая патология околосуставных мягких тканей, такие как теносиновиты, тендиниты, бурситы различной локализации. Так как воспаление является основным механизмом развития острой и хронической боли, средством 1-й линии для лечения СМБ следует считать нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Для эффективной помощи пациентам с СМБ необходимо выбирать препарат из группы НПВП, имеющий выраженное терапевтическое действие, быстрое развитие эффекта и хороший профиль безопасности. Такими качествами обладает препарат нимесулид (Нимесил[®]). Нимесулид представлен на фармакологическом рынке 15 европейских стран и с успехом используется как зарубежными, так и российскими клиницистами более 30 лет. В статье рассмотрены данные отечественных и зарубежных исследований, в которых нимесулид (Нимесил[®]) продемонстрировал свою эффективность в качестве обезболивающей и противовоспалительной терапии многих заболеваний, сопровождающихся СМБ. К его несомненным преимуществам следует отнести быстроту наступления терапевтического действия, короткий период полувыведения, исключая кумуляцию и связанные с ней нежелательные явления, лучшую безопасность по сравнению с традиционными неселективными НПВП в отношении развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, обширный опыт применения препарата, в том числе и при длительном приеме.

Ключевые слова: скелетно-мышечная боль, нестероидные противовоспалительные препараты, нимесулид, Нимесил, эффективность и безопасность.

Для цитирования: Погожева Е.Ю., Амирджанова В.Н., Каратеев А.Е. Проблемы терапии скелетно-мышечной боли: фокус на нимесулид. Consilium Medicum. 2019; 21 (2): 74–78. DOI: 10.26442/20751753.2019.2.190265

Review

Challenges in musculoskeletal pain treatment: focus on nimesulide

Elena Iu. Pogozheva[✉], Vera N. Amirdzhanova, Andrei E. Karateev

V.A.Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
[✉]dr.pogozheva@gmail.com

Abstract

At present time effective pain relief is one of the most important problems of contemporary society. Overwhelming majority of the diseases is accompanied by pain and the prevalence rate of pain syndrome of different etiology is substantially increasing in elderly patients. The primary disorders accompanied by musculoskeletal pain (MSP) are nonspecific low-back pain, osteoarthritis, and rheumatologic disorders of periarticular soft tissue such as tenosynovitis, tendinitis, and bursitis of various localizations. Because inflammation is the main mechanism of acute and chronic pain development, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) should be considered the first line therapy for MSP treatment. For effective treatment of patients with MSP a medication from NSAIDs group with significant therapeutic action, rapid effect development and good safety profile should be chosen. Nimesulide (Nimesil[®]) has all of these qualities. Nimesulide is presented on pharmaceutical market in 15 European countries and has been successfully used by both foreign and Russian medical professionals for more than 30 years. The article discusses results of Russian and foreign studies where nimesulide (Nimesil[®]) was demonstrated to be effective as pain-relieving and anti-inflammatory agent in treatment of many disorders accompanied by MSP. Its undoubted advantages include rapidity of the onset of action, short period of half-life that excludes accumulation and related adverse effects, and better safety in comparison with traditional non-selective NSAIDs in terms of gastrointestinal tract complications development, and also wide experience of use including long-term use.

Key words: musculoskeletal pain, non-steroidal anti-inflammatory drugs, nimesulide, Nimesil, effectiveness and safety.

For citation: Pogozheva E.Iu., Amirdzhanova V.N., Karateev A.E. Challenges in musculoskeletal pain treatment: focus on nimesulide. Consilium Medicum. 2019; 21 (2): 74–78. DOI: 10.26442/20751753.2019.2.190265

В настоящее время эффективное купирование боли является одной из важнейших задач современного общества. Подавляющее большинство всех заболеваний сопровождается болью, а в пожилом возрасте распространенность болевого синдрома различной этиологии значительно увеличивается.

Скелетно-мышечная боль (СМБ) – это боль, связанная с физической нагрузкой и вызванным этой нагрузкой повреждением и асептическим воспалением различных мягкотканых элементов опорно-двигательного аппарата [1]. СМБ характеризуется четкой локализацией и связью с движением определенной анатомической структуры.

Основные болезни, сопровождающиеся СМБ, – это неспецифическая боль в спине, остеоартрит (ОА) и ревматологическая патология околосуставных мягких тканей, такая как теносиновиты, тендиниты, бурситы различной локализации. Заболевания, входящие в данную группу, отличаются большей распространенностью и являются одной из наиболее частых причин обращения к врачам различных специальностей (терапевтам, ревматологам, неврологам, травматологам-ортопедам, физиотерапевтам), основ-

ной причиной снижения качества жизни, потери трудоспособности, фактором, снижающим продолжительность жизни, серьезным финансовым бременем для пациентов и государства [2].

Основные принципы диагностики и лечения СМБ были разработаны в результате междисциплинарного консиллиума, в котором принимали участие Российское общество по изучению боли, Ассоциация ревматологов России, Ассоциация травматологов-ортопедов России [1]. Терапию острого болевого синдрома следует начинать как можно раньше для предотвращения его хронизации, а назначение анальгетических препаратов с различным механизмом действия должно быть основано на диагностике основных элементов патогенеза СМБ (локального воспаления, мышечного напряжения, нарушений биомеханики, центральной сенситизации). Общие подходы к ведению пациентов с СМБ в 2015 г. были представлены в виде алгоритма, включающего ряд последовательных диагностических и терапевтических действий [3].

Так как воспаление является основным механизмом развития острой и хронической боли, средством 1-й линии

Рис. 1. Эффективность длительного применения нимесулида при ОА: динамика индекса WOMAC (%) [13].

Fig. 1. Effectiveness of nimesulide long-term use in osteoarthritis: WOMAC index dynamics (%) [13].



для лечения СМБ следует считать нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Максимальная их эффективность достигается при регулярном использовании в средних и высоких терапевтических дозах. Данную терапию оценивают через 7–14 дней от начала приема полной терапевтической дозы препарата. Выбор НПВП должен основываться на критериях безопасности и определяться наличием тех или иных факторов риска. Оптимизация применения этих препаратов подробно обсуждена в национальных рекомендациях 2015 г. по использованию НПВП в клинической практике [4].

Таким образом, для эффективной помощи пациентам с СМБ следует выбирать препарат из группы НПВП, имеющий выраженное терапевтическое действие, быстрое развитие эффекта и короткий период полувыведения, исключая кумуляцию и связанные с ней нежелательные явления (НЯ). Такими качествами обладает препарат нимесулид (Нимесил®). Нимесулид представлен на фармакологическом рынке 15 европейских стран и с успехом используется как зарубежными, так и российскими клиницистами более 30 лет. Важной особенностью нимесулида является быстрота развития клинического эффекта. Через 30 мин после перорального приема в плазме определяется более 50% максимальной концентрации средства; 99% препарата связывается с альбумином, в синовиальной жидкости накапливается 1/3 его концентрации в плазме, а период полувыведения составляет менее 5 ч. Всего 1–3% абсорбированного препарата экскретируется в неизменном виде [5].

Известно, что эффективность и безопасность НПВП связаны с избирательным подавлением активности циклооксигеназы (ЦОГ) – ключевого фермента, регулирующего превращение арахидоновой кислоты в простагландины (ПГ), простаглицлин (ПГ₂) и тромбоксан (тромбоксан А₂). Подавление ЦОГ-2 является одним из наиболее важных механизмов противовоспалительного действия НПВП, а ингибция ЦОГ-1 в основном связана с развитием побочных эффектов и в меньшей степени принимает участие в развитии воспаления. Поэтому эффективность и токсичность «стандартных» неселективных НПВП связывают с их способностью в одинаковой степени подавлять активность обеих изоформ ЦОГ. Это послужило толчком к созданию более селективных в отношении ЦОГ-2 НПВП. Нимесулид только в небольшой степени влияет на ЦОГ-1 слизистой желудка, но существенно снижает эффекты этого фермента в области воспаления [6–8]. В отношении ЦОГ-2 нимесулид обладает достаточно высокой селективностью и в терапевтических концентрациях ингибирует 88% его активности [9]. Также имеются данные о фармакологических эффектах нимесулида, не связанных с ингибированием ЦОГ. К ним относятся подавление гиперпродукции цитокинов (интерлейкин-6, фактор некроза опухоли α – ФНО-α), снижение активности металлопротеиназ, способность подавлять фермент фосфодиэстеразу 4 (снижается активность

макрофагов и нейтрофилов) [6, 7]. Еще одной важной особенностью нимесулида являются его антигистаминный эффект (препарат способен снижать сокращение изолированной бронхиальной мускулатуры человека в ответ на воздействие гистамина, а в опытах на свиньях он уменьшал бронхokonстрикцию, вызванную ацетальдегидом), отсутствие индукции симптомов «аспириновой астмы» [10].

Широко обсуждается вопрос об эффектах НПВП, связанных с их способностью проникать через гематоэнцефалический барьер и влиять на активацию центральных звеньев болевой системы («центральную сенситизацию»). В этой связи большой интерес представляют данные, полученные М. Bianchi и соавт., при исследовании концентрации ПГЕ₂ и ФНО-α в ликворе крыс, которая резко повышалась после периферической болевой стимуляции. Однако, если до появления боли животному вводился НПВП (нимесулид), уровень ПГЕ₂ и ФНО-α оставался сравнимым с контролем [11].

Эффективность нимесулида в терапии острой и хронической боли у пациентов с СМБ была показана как в зарубежных, так и в российских исследованиях.

Среди зарубежных работ, основанных на относительно большом клиническом материале, следует отметить исследование Е. Huskisson и соавт. [12]. При обследовании 279 больных с ОА эффективность нимесулида в дозе 200 мг/сут была сравнима с таковой у диклофенака в дозе 150 мг/сут. При этом осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при назначении нимесулида встречались достоверно реже – 36 и 47% соответственно.

Большой интерес представляют данные, полученные при длительном (в течение одного года) применении нимесулида (рис. 1). При сравнении нимесулида с напроксеном 750 мг/сут у 370 пациентов с остеоартрозом эффективность обоих препаратов была сопоставимой, хотя нимесулид показал несколько лучший эффект в отношении динамики суммарного индекса WOMAC (22,5 и 19,9% соответственно). В сравнении с напроксеном частота осложнений на фоне приема нимесулида была ниже – 54,5 и 47,5% соответственно. Обращает на себя внимание, что в данных работах при использовании нимесулида не было отмечено серьезных кардиоваскулярных осложнений [13].

В 2011 г. был опубликован обзор российских клинических исследований, посвященных данному вопросу [14]. Проведен анализ 21 российского исследования, общее число больных, получавших нимесулид в дозе от 200 до 400 мг/сут, составило 1590 человек; 14 исследований (526 больных) включали группы активного контроля: в 9 исследованиях это был диклофенак в дозе от 100 до 200 мг/сут, в 3 исследованиях – другие НПВП (лорноксикам, кетопрофен, кеторолак, мелоксикам и целекоксиб), в 1 – парацетамол в дозе 3 г/сут, в 1 – трамадол в дозе 200–450 мг/сут, в 1 – гомеопатический препарат. Длительность лечения колебалась от 1 сут (в стоматологической практике) до 12 мес (при ОА), хотя подавляющее большинство исследований продолжалось не более 4 нед. Все работы носили открытый характер. Эффективность нимесулида, по данным разных авторов, существенно различалась: число больных, у которых отмечалось значимое улучшение, составляло от 40 до 90%. В целом оценка обезболивающего и противовоспалительного действия нимесулида была достаточно высока. Почти во всех исследованиях, где он являлся основным изучаемым препаратом, нимесулид оказался столь же или более эффективным, чем препарат сравнения (диклофенак). Нимесулид был достоверно эффективнее, чем парацетамол 3 г/сут (исследование ДИНАМО), и оказывал столь же выраженное анальгетическое, но при этом гораздо более сильное противовоспалительное действие, чем трамадол 200–450 мг/сут (работа Л.Л. Силина). В 3 работах (Л.Б. Лазебник, В.В. Ковальчук и Н.А. Шостак), где нимесулид выступал в роли препарата сравнения, он не уступил по своему лечебному дей-

ствию другим НПВП и гомеопатическому средству (артрофоон).

Одним из ценных достоинств нимесулида является хорошая переносимость со стороны ЖКТ. В работе F.Bradbury [15] при сравнении переносимости нимесулида (n=3807), диклофенака (n=3553) и ибупрофена (n=1470) в реальной клинической практике общая частота НЯ оказалась самой низкой у нимесулида (8,1, 12,1 и 8,6% соответственно).

Большой интерес представляют данные эпидемиологического исследования, проведенного в Италии [16]. Авторами выполнен анализ 10 608 спонтанных сообщений о серьезных побочных эффектах, связанных с приемом НПВП. На фоне приема нимесулида осложнения со стороны ЖКТ отмечались в 2 раза реже, чем на фоне других НПВП (нимесулид – 10,4%, диклофенак – 21,2%, кетопрофен – 21,7%, пироксикам – 18,6%).

В популяционном исследовании, проведенном в той же стране, при оценке риска развития серьезных ЖКТ-осложнений у пациентов, получавших различные НПВП за период с 2001 по 2008 г., нимесулид показал наиболее низкий риск, сопоставимый с таковым у целекоксиба (рис. 2) [17]. В исследовании J.Laporte и соавт. были получены сходные данные. Относительный риск (ОР) кровотечения для нимесулида составил 3,2, диклофенака – 3,7, мелоксикама – 5,7 [18].

Риск развития кардиоваскулярных осложнений при лечении нимесулидом оценивался в работе финских ученых [19]. Авторами было проанализировано 33 309 эпизодов инфаркта миокарда, контроль составили 138 949 человек. Для нимесулида ОР инфаркта составил 1,69 и был сопоставим с другими НПВП (мелоксикам, набуметон, этодолак и др.).

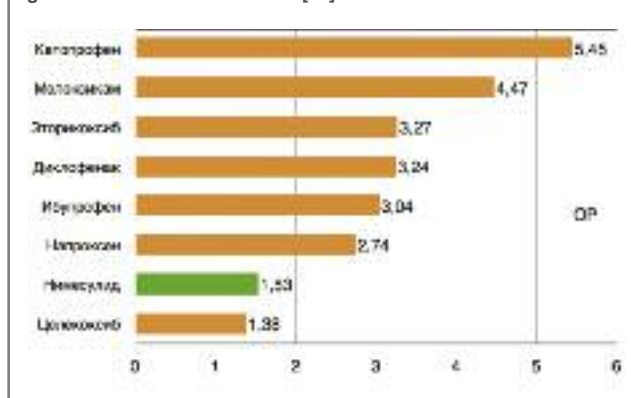
По данным отечественных исследований нимесулид отличался благоприятным профилем безопасности в отношении ЖКТ, реже вызывал повышение артериального давления, аланинаминотрансферазы по сравнению с препаратами из групп контроля (диклофенак, парацетамол, трамадол, артрофоон) [14, 20, 21].

Обсуждая вопрос безопасности нимесулида в отношении печени, следует отметить, что убедительных доказательств того, что гепатотоксичность данного препарата превосходит таковую у других НПВП, получено не было [22–24]. Осложнения со стороны печени при использовании нимесулида возникают достаточно редко в сравнении с другими лекарственными осложнениями и считаются проявлениями метаболической идиосинкразии. Согласно статистике такие осложнения, как острая печеночная недостаточность или выраженный внутрипеченочный холестаз, возникают примерно у 1 из 10 тыс. больных, регулярно принимающих НПВП [7, 25–27].

В отечественной литературе представлено большое количество работ по изучению эффективности и переносимости генерика нимесулида Нимесила. Нимесил® представляет собой растворимые гранулы для приготовления суспензии для перорального приема. Растворимые гранулы обеспечивают быстрое достижение максимальной концентрации препарата в сыворотке крови и ускоряют развитие терапевтического эффекта. Данная лекарственная форма также позволяет сократить время взаимодействия препарата со слизистой оболочкой ЖКТ, что снижает риск развития контактного повреждения. Так, в работе Ф.М.Кудаевой и соавт. в результате сравнительной оценки скорости анальгетического и противовоспалительного эффекта гранулированной (Нимесил®), таблетированной форм нимесулида и диклофенака натрия у 90 пациентов с подагрическим артритом было показано, что на фоне приема Нимесила уменьшение выраженности боли отмечалось уже на 20-й минуте. При этом через 7 дней приема приступ подагрического артрита был купирован у 80%

Рис. 2. Риск ЖКТ-кровотечений на фоне приема различных НПВП [17].

Fig. 2. Risk of gastrointestinal tract hemorrhage against the background of various NSAIDs use [17].



пациентов из группы Нимесила, у 36% – из группы таблетированного нимесулида и 13% – из группы диклофенака. Также следует отметить, что в ходе исследования серьезных НЯ описано не было, несмотря на высокий коморбидный фон, присущий пациентам с подагрой [28].

Хорошая переносимость Нимесила со стороны ЖКТ была отмечена у 43 пациентов с ОА и ревматоидным артритом (РА), имеющих в анамнезе язвы слизистой желудка/двенадцатиперстной кишки или множественные эрозии (более 10) по данным эзофагогастродуоденоскопии. При повторном исследовании в группе Нимесила рецидив язвы желудка отмечен у достоверно меньшего числа больных в сравнении с диклофенаком (5,6 и 33,3% соответственно). Эффективность терапии обоими препаратами по оценке больными была сопоставимой [29].

Данные о хорошей эффективности и безопасности Нимесила при длительном применении были получены Л.И.Алексеевой и соавт. [30]. В этой работе пациенты с ОА были рандомизированы на 2 группы: 1-я (n=20) применяла Нимесил® 200 мг/сут, 2-я – парацетамол до 3 г/сут. Результаты продемонстрировали превосходство терапевтического эффекта Нимесила по сравнению с парацетамолом по индексу WOMAC (снижение на 41 и 9,2% соответственно; $p=0,0004$). Общее число НЯ составляло 30% в 1-й группе и 45% – во 2-й, не было зарегистрировано серьезной кардиоваскулярной патологии и отрицательной динамики трансаминаз.

В работах других российских исследователей были получены сходные данные. Все авторы отмечали высокую эффективность терапии Нимесилом при различных заболеваниях (ОА, РА, реактивный артрит, псориатический артрит), хорошую переносимость препарата, включая пациентов с коморбидной патологией со стороны сердечно-сосудистой системы и ЖКТ [31–34].

Таким образом, в отечественных и зарубежных исследованиях нимесулид (Нимесил®) продемонстрировал свою эффективность в качестве обезболивающей и противовоспалительной терапии многих заболеваний, сопровождающихся СМБ. К его несомненным преимуществам следует отнести быстроту наступления терапевтического действия, короткий период полувыведения, исключающий кумуляцию и связанные с ней НЯ, лучшую безопасность по сравнению с традиционными неселективными НПВП в отношении развития осложнений со стороны ЖКТ, обширный опыт применения препарата, в том числе и длительного приема.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

- Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Каратеев А.Е. и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. Научно-практич. ревматология. 2016; 54 (3): 247–65. [Nasonov E.L., Iakhno N.N., Karateev A.E. et al. Obshchie printsipy lecheniia skeletno-myshechnoi boli: mezhdistsiplinarnyi konsensus. Nauchno-praktich. revmatologiya. 2016; 54 (3): 247–65 (in Russian).]
- Боль (практическое руководство для врачей). Под ред. Н.Н.Яхно, М.Л.Кукушкина. М.: Изд-во РАМН, 2012. [Bol' (prakticheskoe rukovodstvo dlia vrachei). Pod red. N.N.Iakhno, M.L.Kukushkina. Moscow: Izd-vo RAMN, 2012 (in Russian).]
- Каратеев А.Е., Алексеева Л.И. Анальгетическое лечение с использованием системного алгоритма. Совр. ревматология. 2015; 9 (2): 37–50. [Karateev A.E., Alekseeva L.I. Anal'geticheskoe lechenie s ispol'zovaniem sistemnogo algoritma. Sovr. revmatologiya. 2015; 9 (2): 37–50 (in Russian).]
- Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Совр. ревматология. 2015; 9 (1): 4–24. [Karateev A.E., Nasonov E.L., Iakhno N.N. et al. Klinicheskie rekomendatsii "Ratsional'noe primenenie nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov (NPVP) v klinicheskoi praktike". Sovr. revmatologiya. 2015; 9 (1): 4–24 (in Russian).]
- Bernareggi A. Clinical pharmacokinetics of nimesulide. Clin Pharmacokinet 1998; 35 (4): 247–74.
- Rainsford K. Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclooxygenase-2 NSAID, nimesulide. Inflammopharmacology 2006, 14 (3–4): 120–37.
- Bennett A. Nimesulide a well established cyclooxygenase-2 inhibitor with many other pharmacological properties relevant to inflammatory diseases. In: Therapeutic Roles of Selective COX-2 Inhibitors. Ed. J.R.Vein, R.M.Botting, William Harvey Press; p. 524–40.
- Camu F. The role of COX-2 inhibitors in pain modulation. Drug 2003; 63 (Suppl.): 1–7.
- Kerola M, Vuolteenaho K, Kosonen O et al. Effects of nimesulide, acetylsalicylic acid, ibuprofen and nabumetone on cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2-mediated prostanoid production in healthy volunteers ex vivo. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2009; 104: 17–21.
- Rossoni G, Berti F, Buschi A et al. New data concerning the antianaphylactic and antihistaminic activity of nimesulide. Drugs 1993; 46 (Suppl. 1): 22–8.
- Bianchi M, Martucci C, Ferrario P et al. Increased Tumor Necrosis Factor- and Prostaglandin E2 Concentrations in the Cerebrospinal Fluid of Rats with Inflammatory Hyperalgesia: The Effects of Analgesic Drugs. Anest Analg 2007; 104: 949–54.
- Huskisson E, Macciocchi A, Rahfs V et al. Nimesulide versus diclofenac in the treatment of osteoarthritis of the hip or knee: an active controlled equivalence study. Curr Ther Res 1999; 60: 253–65.
- Kriegel W, Korff K, Ehrlich J et al. Double-blind study comparing the long-term efficacy of the COX-2 inhibitor nimesulide and naproxen in patients with osteoarthritis. Int J Clin Pract 2001; 55 (8): 510–4.
- Каратеев А.Е. Российский опыт применения нimesулида: обзор клинических испытаний. Consilium Medicum. 2011, 13 (9): 89–95. [Karateev A.E. Rossiiskii opyt primeneniia nimesulida: obzor klinicheskikh ispytaniy. Consilium Medicum. 2011, 13 (9): 89–95 (in Russian).]
- Bradbury F. How important is the role of the physician in the correct use of a drug? An observational cohort study in general practice. Int J Clin Pract (Suppl.) 2004; 144: 27–32.
- Conforti A, Leone R, Moretti U et al. Adverse drug reactions related to the use of NSAIDs with a focus on nimesulide: results of spontaneous reporting from a Northern Italian area. Drug Saf 2001; 24: 1081–90.
- Castellsague J, Pisa F, Rosolen V et al. Risk of upper gastrointestinal complications in a cohort of users of nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Friuli Venezia Giulia, Italy. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2013; 22 (4): 365–75. DOI: 10.1002/pds.3385
- Laporte J, Ibanez L, Vidal X et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. Drug Safety 2004; 27: 411–20.
- Helin-Salmivaara A, Virtanen A, Vesilainen R et al. NSAID use and the risk of hospitalisation for first myocardial infarction in the general population: a national case-control study from Finland. Eur Heart J 2006; 27: 1657–63.
- Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Братыгина Е.А., Аширова Т.Б. Оценка частоты развития побочных эффектов при длительном применении нimesулида в реальной клинической практике. РМЖ. 2009; 17 (21): 1466–72. [Karateev A.E., Alekseeva L.I., Bratygina E.A., Ashirova T.B. Otsenka chastoty razvitiia pobocnykh effektivov pri dlitel'nom primenenii nimesulida v real'noi klinicheskoi praktike. RMZh. 2009; 17 (21): 1466–72 (in Russian).]
- Каратеев А.Е. Сравнительная оценка влияния нimesулида на верхние отделы желудочно-кишечного тракта. Лечащий врач. 2014; 7: 51–5. [Karateev A.E. Sravnitel'naya otsenka vlianiia nimesulida na verkhnie otdely zheludochno-kishechnogo trakta. Lechashchii vrach. 2014; 7: 51–5 (in Russian).]
- Traversa G, Bianchi C, Da Cas R et al. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. BMJ 2003; 327: 18–22.
- Lee CH, Wang JD, Chen PC. Increased risk of hospitalization for acute hepatitis in patients with previous exposure to NSAIDs. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2010; 19 (7): 708–14. DOI: 10.1002/pds.1966
- Gulmez SE, Larrey D, Pageaux GP et al. Transplantation for acute liver failure in patients exposed to NSAIDs or paracetamol (acetaminophen): the multinational case-population SALT study. Drug Saf 2013; 36 (2): 135–44. DOI: 10.1007/s40264-012-0013-7
- Каратеев А.Е., Насонова В.А. НПВП-ассоциированная гепатопатия: проблема нimesулида. Научно-практич. ревматология. 2004; 1: 34–7. [Karateev A.E., Nasonova V.A. NPVP-assotsiirovannaya gepatopatiia: problema nimesulida. Nauchno-praktich. revmatologiya. 2004; 1: 34–7 (in Russian).]
- Каратеев А.Е., Барскова В.Г. Безопасность нimesулида: эмоции или взвешенная оценка? Consilium Medicum. 2007; 9 (9): 60–4. [Karateev A.E., Barskova V.G. Bezopasnost' nimesulida: emotsii ili vzhveshennaya otsenka? Consilium Medicum. 2007; 9 (9): 60–4 (in Russian).]
- Rainsford K. Nimesulide – a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus. Curr Med Res Opin 2006; 22 (6): 1161–70.
- Кудаева Ф.М., Барскова В.Г., Насонова В.А. Сравнение скорости наступления противовоспалительного и анальгетического эффекта таблетированных нimesулида и диклофенака натрия при подагрическом артрите: рандомизированное исследование. Научно-практич. ревматология. 2008; 1: 55–9. [Kudaeva F.M., Barskova V.G., Nasonova V.A. Sravnenie skorosti nastupleniia protivovospalitel'nogo i anal'geticheskogo effekta tabletirovannykh nimesulida i diklofenaka natriia pri podagricheskom artrite: randomizirovannoe issledovanie. Nauchno-praktich. revmatologiya. 2008; 1: 55–9 (in Russian).]
- Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л. Гастроудуodenальная переносимость нimesулида (нimesил Berlin Chemie) у больных ревматическими заболеваниями с язвенным анамнезом. Научно-практич. ревматология. 2003; 1: 36–9. [Karateev A.E., Karateev D.E., Nasonov E.L. Gastroudodenal'naya perenosimost' nimesulida (nimesil Berlin Chemie) u bol'nykh revmatischeskimi zabolevaniiami s iazvennym anamnezom. Nauchno-praktich. revmatologiya. 2003; 1: 36–9 (in Russian).]
- Алексеева Л.И., Каратеев А.Е., Попкова Т.В. и др. Эффективность и безопасность длительного применения нimesулида у больных остеоартрозом: результаты 12-месячного открытого контролируемого исследования ДИНАМО (Длительное Использование Нimesулида при Артрозе Многофакторная Оценка). Научно-практич. ревматология. 2009; 4: 64–72. [Alekseeva L.I., Karateev A.E., Popkova T.V. et al. Effektivnost' i bezopasnost' dlitel'nogo primeniia nimesulida u bol'nykh osteoartrozom: rezul'taty 12-mesiachnogo otkrytogo kontroliruемого issledovaniia DINAMO (Dlitel'noe ispol'zovanie Nimesulida pri Artroze Mnogofaktornaia Otsenka). Nauchno-praktich. revmatologiya. 2009; 4: 64–72 (in Russian).]
- Черных Т.М., Ахматова Е.В. Остеоартроз в реальной клинической практике: проблема боли и воспаления. Consilium Medicum. Неврология и ревматология. (Прил.) 2012; 1: 49–53. [Chernykh T.M., Akhmatova E.V. Osteoartroz v real'noi klinicheskoi praktike: problema boli i vospalenia. Consilium Medicum. Neurology and Rheumatology. (Suppl.) 2012; 1: 49–53 (in Russian).]
- Матчанов С.Х. Применение нестероидного противовоспалительного препарата нimesулид в ревматологической практике. Juvenis Scientia 2016; 2: 60–2. [Matchanov S.Kh. Primenenie nesteroidnogo protivovospalitel'nogo preparata nimesulid v revmatologicheskoi praktike. Juvenis Scientia 2016; 2: 60–2 (in Russian).]
- Балабанова Р.М. Эффективность и переносимость нimesила – растворимой формы нimesулида – при ревматоидном артрите (предварительные результаты). Научно-практич. ревматология. 2002; 1: 60–1. [Balabanova R.M. Effektivnost' i perenosimost' nimesila – rastvorimoi formy nimesulida – pri revmatoidnom artrite (predvaritel'nye rezul'taty). Nauchno-praktich. revmatologiya. 2002; 1: 60–1 (in Russian).]
- Балабанова Р.М., Белов Б.С., Чичасова Н.В. и др. Эффективность Нimesулида при ревматоидном артрите. Фарматека. 2004; 7: 55–8. [Balabanova R.M., Belov B.S., Chichasova N.V. et al. Effektivnost' Nimesulida pri revmatoidnom artrite. Farmateka. 2004; 7: 55–8 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Погожева Елена Юрьевна – канд. мед. наук, науч. сотр. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой». E-mail: dr.pogozheva@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5103-5447>

Амירджанова Вера Николаевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой». ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5382-6357>

Каратеев Андрей Евгеньевич – д-р мед. наук, рук. лаб. патофизиологии боли и полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой». E-mail: aekarat@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>

Elena Iu. Pogozheva – Cand. Sci. (Med.), Res. Officer, V.A.Nasonova Research Institute of Rheumatology. E-mail: dr.pogozheva@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5103-5447>

Vera N. Amirdzhanova – D. Sci. (Med.), Lead. Researcher, V.A.Nasonova Research Institute of Rheumatology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5382-6357>

Andrei E. Karateev – D. Sci. (Med.), V.A.Nasonova Research Institute of Rheumatology. E-mail: aekarat@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.03.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.04.2019

Головная боль напряжения. Повторение пройденного

М.В.Наприенко^{1,2}, Е.Г.Филатова^{✉1,2}, Л.В.Смекалкина², С.А.Макаров²

¹Клиника головной боли и вегетативных расстройств им. акад. Александра Вейна, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

✉eg-filatova@mail.ru

Аннотация

Обоснование. Головная боль напряжения (ГБН) является самым частым видом головной боли. Степень дезадаптации и социально-экономический ущерб, связанные с ГБН, больше, чем при мигрени. Диагностика и лечение ГБН является сложной задачей для амбулаторной практики.

Цель. Детально проанализировать патогенетические механизмы, факторы хронификации, а также обобщить терапевтические подходы к лечению ГБН.

Материалы и методы. Для написания обзора систематизированы материал российских и зарубежных публикаций за последние 20 лет (PubMed, eLIBRARY и пр.), а также клинические рекомендации по диагностике и ведению пациентов с ГБН.

Результаты. По данным популяционного исследования, проведенного в 2009–2011 гг. в России, распространенность ГБН за один год составила 30,8%. ГБН подразделяют на нечастую, частую и хроническую. Кроме того, различают эпизодическую и хроническую ГБН «с напряжением» и «без напряжения» перикраниальных мышц путем их пальпации. Исследования, проведенные в последние годы, подтвердили нейробиологическую природу ГБН. В ее происхождении принимают участие как периферические, так и центральные ноцицептивные механизмы. Основными факторами риска ГБН являются неспособность к психологическому и мышечному расслаблению и недостаточный ночной сон. Самые частые провоцирующие факторы – эмоциональный стресс и позное напряжение. Детально проанализированы рандомизированные контролируемые исследования, посвященные купированию эпизодов головной боли, продемонстрированы наиболее часто используемые препараты, среди которых важное место занимает кетопрофен (Кетонал®). Показанием к назначению профилактического лечения ГБН является ее хронический или частый эпизодический характер. Антидепрессанты – препараты 1-го выбора для лечения хронической ГБН, таким препаратом считается amitriptilin, меньшей эффективностью обладают мirtazapin и venlafaxin. К препаратам 3-го выбора относятся другие три- и тетрациклические антидепрессанты, clomipramin, maprotilin и mianserin. Обсуждаются эффективность миорелаксанта тизанидина, дозировки и длительность применения при лечении ГБН, возможности как монотерапии, так и комбинированного с антидепрессантами назначения. Среди нелекарственных методов наиболее эффективными являются биологическая обратная связь и когнитивно-поведенческая терапия.

Заключение. Наиболее эффективной в лечении ГБН остается комбинированная терапия, включающая наряду с фармакотерапией нелекарственные методы.

Ключевые слова: головная боль напряжения, терапия головной боли напряжения, кетопрофен, тизанидин.

Для цитирования: Наприенко М.В., Филатова Е.Г., Смекалкина Л.В., Макаров С.А. Головная боль напряжения. Повторение пройденного. Consilium Medicum. 2019; 21 (2): 79–85. DOI: 10.26442/20751753.2019.2.190281

Review

Tension headache. Let us get a second look

Margarita V. Naprienko^{1,2}, Elena G. Filatova^{✉1,2}, Larisa V. Smekalkina², Sergei A. Makarov²

¹Alexandr Wayne Clinic of Headache and Autonomic Disorders, Moscow, Russia;

²I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

✉eg-filatova@mail.ru

Abstract

Introduction. Tension headache (TH) is the most frequent type of headache. The overall amounts of patients' disadaptation and social and economic damage caused by TH are more significant than ones caused by migraine. TH diagnostics and treatment are a challenge in outpatient conditions.

Aim. To analyze in detail pathogenic mechanisms and chronification factors, and to generalize therapeutic approaches to TH treatment.

Materials and methods. Materials from Russian and foreign publications for the last 20 years (PubMed, eLIBRARY and others) as well as clinical guidelines on TH diagnostics and treatment were systematized.

Results. According to the results of a population study conducted in Russia in 2009–2011, TH prevalence rate was 30.8% over one year. TH is subdivided into infrequent, frequent and chronic headache. Apart from that, episodic and chronic TH with and without “tension” of pericranial muscles determined by palpation are distinguished. The studies conducted in recent years confirmed neurobiological genesis of TH. Peripheral as well as central mechanisms are involved in its genesis. The main risk factors of TH development include inability of psychological and muscular relaxation and insufficient nocturnal sleep. Emotional stress and pose strain are the most frequent predisposing factors. We thoroughly analyzed data of randomized controlled studies of rapid relief of TH symptoms and identified the most frequently used medications among which ketoprofen (Ketonal®) occupies an important place. Chronic or frequent episodic TH is indication for TH prevention therapy prescription. Antidepressants such as amitriptyline are considered the first choice medications for chronic TH treatment, mirtazapine and venlafaxine are of lower effectiveness. The third choice therapy includes other tricyclic and tetracyclic antidepressants, clomipramine, maprotiline, and mianserin. Effectiveness of muscle relaxant tizanidine use, dosage and duration of its use in TH treatment, possibilities of monotherapy and combination with antidepressants are discussed. Among non-pharmacological treatment methods biofeedback and cognitive behavior therapy are considered the most effective ones.

Conclusion. Combination therapy, including non-pharmacological treatment methods along with pharmacotherapy, remains the most effective method of TH treatment.

Key words: tension headache, tension headache treatment, ketoprofen, tizanidine.

For citation: Naprienko M.V., Filatova E.G., Smekalkina L.V., Makarov S.A. Tension headache. Let us get a second look. Consilium Medicum. 2019; 21 (2): 79–85. DOI: 10.26442/20751753.2019.2.190281

Головная боль (ГБ) занимает 2-е место после жалобы на боль в нижней части спины на неврологическом приеме. Периодически испытывают ГБ 85% населения, примерно 40% отмечают снижение социальной и трудовой активности и требуют квалифицированного лечения.

Ричард Паккард говорил: «Человек, страдающий головной болью, – медицинский сирота. Он проходит путь от терапевта к офтальмологу, ЛОР-врачу, неврологу, стома-

тологу, ортопеду, хиропрактику. Ему назначают массу обследований и анализов, дают много лекарств, а в конце концов он остается один на один со своей головной болью». В последнее время возникла новая специальность – цефалголог, или специалист по ГБ, – врач, клинический опыт и теоретические знания которого позволяют оказывать квалифицированную помощь пациентам, страдающим ГБ. В этом году первая российская клиника ГБ «Кли-

Таблица 1. Переченьстораживающих симптомов – «сигналов опасности» у пациентов с ГБ [13] Table 1. List of warning signs – “danger signals” in patients with TH [13]
ГБ, впервые возникшая после 50 лет, или ГБ, изменившая свое течение
«Громоподобная ГБ» (ГБ, нарастающая до 10 баллов по визуальной аналоговой шкале боли за 1–2 с)
Строго односторонняя ГБ
Прогрессивно ухудшающаяся ГБ без ремиссий
Внезапно возникшая, необычная для пациента ГБ
Атипичная мигренозная аура (с необычными зрительными, сенсорными или двигательными нарушениями и/или продолжительностью более 1 ч)
Изменения в сфере сознания (оглушенность, спутанность или потеря памяти) либо психические нарушения
Очаговые неврологические знаки, симптомы системного заболевания (повышение температуры тела, кожная сыпь, ригидность шеи, артралгии, миалгии)
Признаки внутричерепной гипертензии (усиление ГБ при кашле, натуживании, физическом напряжении)
Отек диска зрительного нерва
ВИЧ-инфекция, онкологическое, эндокринное и другое системное заболевание или травма головы в анамнезе
Дебют ГБ во время беременности или в послеродовом периоде
Неэффективность адекватного лечения

ника головной боли и вегетативных расстройств им. акад. Александра Вейна» отмечает свой 20-летний юбилей. Около 50 тыс. пациентов, страдающих ГБ, получили там квалифицированную помощь.

Всего у 5–6% больных причиной ГБ являются тяжелые органические заболевания: опухоль, черепно-мозговая травма, инфекция, сосудистое заболевание и др. В остальных случаях пациенты страдают от доброкачественных первичных головных болей, среди которых наиболее часто встречается ГБ напряжения (ГБН). Ее распространенность в течение жизни составляет от 30 до 78% [1]. По данным популяционного исследования, проведенного в 2009–2011 гг. с помощью подворного опроса в 35 городах и 9 сельских районах России, распространенность ГБН за один год составила 30,8% [2]. Женщины страдают несколько чаще, чем мужчины (соотношение – 5:4). Средний возраст начала ГБН превышает таковой при мигрени и составляет 25–30 лет [3]. Недавний анализ бремени различных форм ГБ показал, что степень дезадаптации и социально-экономический ущерб, связанные с ГБН, больше, чем при мигрени [4]. В отличие от мигрени не получено данных, подтверждающих участие генетических механизмов в происхождении ГБН [5].

Классификация

ГБН относится к первичным (доброкачественным) цефалгиям, которые не связаны с органическим поражением головного мозга и других структур, расположенных в области головы и шеи [6].

ГБН подразделяют на нечастую эпизодическую ГБН (ЭГБН) – 1 день и менее в месяц; на частую ЭГБН – от 1 до 14 дней в месяц; хроническую ГБН (ХГБН) – более 15 дней в месяц (или более 180 дней в течение года). Кроме того, в зависимости от наличия или отсутствия мышечной дисфункции различают ЭГБН и ХГБН «с напряжением» и «без напряжения перикраниальных мышц». Напряжение перикраниальных мышц определяется при помощи пальпации мышц краниоцервикальной зоны. При невыполнении одного или более диагностических критериев ГБН может быть выставлен диагноз «возможная ГБН» [6].

Наиболее часто возникает ЭГБН, которая не требует лечения. У 24–37% популяции эпизоды ГБН отмечаются несколько раз в месяц, 10% – еженедельно, а 2–3% имеют

Таблица 2. Диагностические критерии ГБН [13] Table 2. TH diagnostic criteria [13]
А. Продолжительность ГБ от 30 мин до 7 дней
В. ГБ имеет как минимум 2 из следующих характеристик: • двухсторонняя локализация • давящий/сжимающий/непульсирующий характер • легкая или умеренная интенсивность • боль не усиливается от обычной физической активности (ходьба, подъем по лестнице)
С. Оба симптома из перечисленных: • отсутствие тошноты или рвоты • только фото- или только фонофобия
Д. ГБ не соответствует в большей степени другому диагнозу из Международной классификации головных болей, бета-версия (не может быть классифицирована лучше)

хроническую форму, при которой число дней с ГБ составляет 15 и более в месяц [4]. В основном к врачу обращаются пациенты с ХГБН или частой ЭГБН (более 8–10 дней ГБ в месяц).

Этиология и патогенез

Несколько теорий было предложено для объяснения этой наиболее распространенной ГБ [7]. Wolf в 1963 г., предположил миогенную теорию ГБН. Согласно этой теории причиной ГБ является тоническое напряжение мышц, приводящее к вазоспазму, ишемии, отеку, электролитным и биохимическим нарушениям, в результате которых происходит активация ноцицепторов и возникает ГБ. Однако при ХГБН вазоспазма и ишемии в перикраниальных мышцах обнаружено не было, мышечный спазм выявляется не у всех пациентов с ГБН. Кроме того, при мигрени напряжение перикраниальных мышц зачастую более выражено, чем при ГБН. Вторая теория рассматривала ГБН как преимущественно психогенное расстройство. Стресс является основной причиной ГБН. Если использование неадекватных стратегий преодоления стресса не приводит к успеху, то это способствует физиологической активации, мышечному напряжению и как следствие – боли. Однако число крупных стрессовых событий при ГБН не отличается от популяции. Наличие нерешенного внутреннего конфликта не является специфичным для ГБН [8]. Наконец, конкретные механизмы участия стресса в патогенезе боли до сих пор неясны.

Исследования, проведенные в последние годы, подтвердили нейробиологическую природу ГБН. В происхождении ее принимают участие как периферические, так и центральные ноцицептивные механизмы; среди последних – сенситизация тригеминальных нейронов, снижение болевых порогов и активности ангионоцицептивной системы, в частности, недостаточность ингибиторных механизмов ствола мозга. Периферические механизмы обусловлены дисфункцией перикраниальных мышц. При ЭГБН большее значение имеют периферические факторы, при ХГБН – центральные, связанные с развитием сенситизации болевых структур [9].

Факторы риска и триггеры

Основными факторами риска ГБН являются неспособность к психологическому и мышечному расслаблению и недостаточный ночной сон. Самые частые провоцирующие факторы – эмоциональный стресс (острый или хронический) и позное напряжение (длительное пребывание головы и шеи в вынужденной неудобной позе). При отвлечении внимания или положительных эмоциях боль может ослабевать или полностью исчезать, а при возобновлении эмоциональных нагрузок и/или мышечного/позного напряжения – вновь усиливаться. К основным факторам риска относятся (хронизации) болевых эпизодов ГБН относятся лекарственный абзус (избыточное применение обезболивающих препаратов) и психические нарушения, в первую

Таблица 3. Препараты для купирования приступа ГБН [5]
Table 3. Medications for rapid relief of TH symptoms [5]

Вещество	Разовая доза, мг	Уровень рекомендаций	Нежелательные явления
Ибупрофен	200–800	A	НПВП-гастропатия, риск кровотечения
Кетопрофен	25	A	То же
Ацетилсалициловая кислота	500–1000	A	То же
Напроксен	375–500	A	То же
Диклофенак	12,5–100	A	То же
Парацетамол	1000	A	Меньше, чем у НПВП

очередь депрессия, тревожные и соматоформные расстройства [9, 10].

Диагностика и клинические проявления

Диагностика ГБН осуществляется в соответствии с критериями Международной классификации головных болей (3-е издание, бета-версия) и является клинической, т.е. основывается на анализе жалоб, данных анамнеза и неврологического осмотра [11, 12]. Дополнительные исследования не показаны, поскольку не выявляют специфических для ГБН изменений. Они проводятся только при наличии показаний, главное из которых – наличие сигналов опасности и подозрение на симптоматический характер цефалгии, т.е. сомнение в вероятном клиническом диагнозе ГБН (табл. 1).

Диагностика ГБН, как и других первичных ГБ, является исключительно клинической. При ГБН эпизоды ГБ имеют продолжительность от 30 мин до нескольких дней, возможна постоянная ежедневная боль. ГБ, как правило, диффузная, двусторонняя, с вовлечением лба, висков, темени, затылка или всей головы, слабой или умеренной интенсивности (не более 6–7 баллов по визуальной аналоговой шкале боли), не пульсирующая, а сжимающая по типу «обруча» или «каска». Боль не усиливается при обычной физической нагрузке, сопровождающие симптомы в целом нехарактерны, однако возможны легкая тошнота, иногда анорексия без тошноты и рвоты; фото- и фонофобия также могут сопровождать ГБ, но не развиваются одновременно, как при мигрени. Обобщенные диагностические критерии ГБН представлены в табл. 2.

Как правило, в неврологическом статусе пациентов не обнаруживаются органических нарушений. Во время осмотра могут выявляться признаки повышенной тревожности, вегетативной дистонии, неспособности пациента к психологической и мышечной релаксации. В связи с частыми жалобами на напряжение и болезненность мышц шеи и затылка важной частью осмотра является оценка состояния перикраниальных мышц.

Пальпацию следует проводить мелкими вращательными движениями II и III пальцами при надавливании в области височных, жевательных, грудино-ключично-сосцевидных, трапециевидных, а также задней группы мышц шеи (ременные, нижние косые). Диагноз «шейный мышечно-тонический синдром» или «напряжение перикраниальных мышц» ставится при наличии выраженной болезненности вплоть до «симптома прыжка» (из-за боли в мышцах пациент активно сопротивляется пальпации) в двух или более мышечных группах. При выявлении повышенной чувствительности (болезненности) мышц головы и шеи следует поставить диагноз «ЭГБН (ХГБН) с напряжением перикраниальных мышц».

Для определения формы ГБН необходимо установить число дней с ГБ в месяц. Дневник также помогает пациенту и врачу определить частоту ГБ (число дней с ГБ в месяц), установить число дозировок обезболивающих, принимаемых для купирования ГБ, подтвердить или, наоборот, исключить лекарственный абзус.

Следует также расспросить пациента о наличии коморбидных нарушений, которые могут дополнительно ухуд-

шать качество жизни и требуют терапевтической коррекции. Среди наиболее частых коморбидных нарушений у пациентов с ГБН обнаруживаются депрессия, тревожные расстройства, в том числе панические атаки, соматоформные и сенестоипохондрические расстройства, нарушения ночного сна, другие болевые синдромы, в том числе фибромиалгия. Эмоциональные и личностные нарушения поддерживают мышечное напряжение и болевой синдром, приводят к серьезной дезадаптации и являются одним из основных факторов хронизации ГБН.

Лечение

Терапия ГБН включает купирование болевых эпизодов и профилактическое лечение. Перед выбором лечебной тактики следует провести поведенческую терапию, которая включает: разъяснение пациенту доброкачественной природы ГБН и механизмов ее возникновения, разубеждение в наличии органической причины ГБ, обоснование нецелесообразности дополнительных исследований (за исключением случаев подозрения на симптоматический характер ГБН); роли мышечного напряжения при длительном пребывании в однообразной позе, эмоциональных нарушений (тревоги и депрессии), хронического эмоционального стресса в поддержании болевого синдрома и мышечного напряжения, необходимость обучения релаксации.

Исходя из основных механизмов формирования ГБН лечение должно быть комплексным и направлено в первую очередь на нормализацию эмоционального состояния пациента и устранение мышечного напряжения, а при необходимости – на коррекцию других коморбидных нарушений и лекарственного абзуса.

Купирование болевых эпизодов

Купирование болевых эпизодов является ключевым моментом лечения ГБ. При купировании приступов ГБН наибольшей эффективностью (уровень А) обладают простые анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты – НПВП (табл. 3). Лечение ими может применяться у пациентов с ЭГБН при частоте приступов не более 2 раз в неделю (не более 8 болевых дней в месяц); при большей частоте болевых эпизодов возникает риск лекарственного абзуса и развития лекарственно-индуцированной ГБ.

Контролируемые исследования показывают, что НПВП более эффективны, чем ацетилсалициловая кислота, которая, в свою очередь, более эффективна, чем парацетамол. Выбор анальгетиков должен быть сделан на основании их эффективности и побочных эффектов. Комбинированные анальгетики не следует назначать при ГБН из-за их высокой способности вызывать зависимость [15, 16].

Не все зарегистрированные в Российской Федерации НПВП рекомендованы для лечения ГБ. При проведении социологической оценки индикаторов качества фармацевтической помощи пациентам с ГБ [17] определена значимость характеристик обезболивающих препаратов для врачей и пациентов. Последние надеялись на быстрое действие препаратов, длительность действия и безопасность применения. Врачи в первую очередь ожидали дли-

тельного действия, быстроты наступления эффекта и также безопасности.

Хорошо изученным и эффективным препаратом для борьбы с болью является кетопрофен (Кетонал®), который представляет собой неселективный НПВП. В РФ препарат применяется для лечения острых и хронических болевых синдромов в течение многих лет [18–25]. Высокий анальгетический потенциал препарата и его быстрое действие клинические фармакологи связывают с особенностями строения его молекулы – относительно небольшими ее размерами, низкой молекулярной массой и высокой липофильностью [26]. Кетопрофен в отличие от других НПВП действует не только на циклооксигеназу, но и на липоксигеназу, что обеспечивает комплексное подавляющее действие на каскад боли и воспаления и является уникальным свойством препарата. Кетопрофен с высоким уровнем доказательности (А) входит в российские и зарубежные рекомендации для купирования приступов ГБН [13–16]. Препарат отличается максимальным разнообразием лекарственных форм, что делает его применение удобным.

Известно, что приступы мигрени протекают тяжелее приступов ГБН. Эффективность кетопрофена в купировании приступов мигрени показана в ряде работ [27, 28], есть данные о купировании лицевой боли, которые часто коморбидны ГБ и отличаются высокой интенсивностью, что свидетельствует о высокой анальгетической активности препарата [29].

ГБН часто сочетается с мигренью. J.Mastic и соавт. [30] в проспективном исследовании доказали эффективность и хорошую переносимость кетопрофена при терапии ГБН и трансформированной мигрени. Улучшение после лечения кетопрофеном отметили 77% пациентов, и 70% выразили желание продолжить терапию данным препаратом.

R.Lange и соавт. [31] изучали безопасность и эффективность лечения ГБН однократной дозировкой 12,5 или 25 мг кетопрофена, 200 ибупрофена и 275 мг напроксена в проспективном рандомизированном двойном слепом параллельном групповом исследовании с участием 345 человек. В практике ибупрофен часто предлагается как препарат выбора для лечения ГБ, однако в данной работе такие преимущества выявлены не были. В другой работе [32] было проведено сравнение влияния разовых доз, назначенных случайным образом, кетопрофена 25 мг (n=39), кетопрофена 50 мг (n=40), ибупрофена 200 мг (n=41) и плацебо (n=39). В результате продемонстрировано достоверное ($p<0,001$) для кетопрофена 50 мг против плацебо и кетопрофена 25 мг против плацебо ($p=0,001$), значительное превосходство кетопрофена по скорости и выраженности эффекта в сравнении с ибупрофеном.

В рандомизированном двойном слепом одноцентровом исследовании с включением 703 пациентов сравнили эффективность однократной дозы кетопрофена 12,5 мг, кетопрофена 25 мг, ацетаминофена 1000 мг и плацебо в лечении ГБН. Достоверное влияние на интенсивность ГБ было продемонстрировано для кетопрофена в дозе 25 мг по сравнению с ацетаминофеном 1000 мг и плацебо [33].

В обзоре L.Veys и соавт. [34], в который было включено 4 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследования с 1253 участниками от 18 лет и старше, проанализированы и доказаны эффективность и безопасность кетопрофена 25 мг по сравнению с плацебо и парацетамолом 1000 мг.

В исследовании PRISMA, в котором изучали первичную ГБ, показано, что 87,8% публикаций посвящено мигрени и только 4,7% – ГБН. Самыми изученными препаратами являются триптаны, на их долю приходится 68,6% всех исследований, за ними следуют НПВП (25,1%) [35]. Облегчение ГБ является наиболее часто используемой первичной конечной точкой, количество вторичных конечных точек увеличивается с течением времени и учитывает такие ре-

зультаты, как инвалидизация, качество жизни и предпочтения пациентов. Выбор препаратов для купирования боли врачи часто оставляют за собой, между тем предпочтения специалистов и пациентов часто расходятся. Всемирный институт боли [36] провел ретроспективную оценку 6443 записей пациентов за период с января 2000 по февраль 2013 г.: мигрень (n=2330), ГБН (n=807) и мигрень плюс ГБН (n=3306). При мигрени предпочтения были следующими: нимесулид (57%), кетопрофен (25%) и ибупрофен (24%); полная эффективность была значительно выше, чем неполная/отсутствующая эффективность ($p<0,0001$). НПВП заменены триптаном у 53% пациентов при 1-м посещении; через 1 год наблюдался спонтанный достоверный возврат к НПВП (56%; $p<0,0005$). Среди пациентов с ГБН 90% были потребителями НПВП; предпочтения таковы: нимесулид (48%), кетопрофен (47%) и диклофенак (19%).

Профилактическое лечение

Профилактическая терапия показана пациентам с хронической формой ГБН и частой ЭГБН. Перед началом профилактической терапии необходимо разъяснить пациенту механизм действия и возможные побочные эффекты назначаемых препаратов (в первую очередь антидепрессантов, в частности, что они обладают не только антидепрессивным, но и противоболевым действием). Для лучшей переносимости сначала назначают минимальные дозировки с последующим медленным наращиванием дозы до адекватно переносимой. Профилактика, кажущаяся неэффективной, не должна быстро прерываться; 2–3 мес – это минимальный срок для достижения терапевтического эффекта. Длительность терапии – от 6 мес до 1 года. Для оценки эффективности и повышения комплаентности рекомендуется ведение дневника.

Для профилактики ГБН чаще всего применяют антидепрессанты, эффект которых обусловлен их собственным противоболевым действием вследствие усиления активности нисходящих антиноцицептивных (противоболевых) систем. Анальгетическое действие антидепрессантов наступает раньше, чем собственно антидепрессивное, и на меньших дозах. Препаратом 1-го выбора является amitриптилин, меньшей эффективностью обладают миртазапин и венлафаксин. К препаратам 3-го выбора относятся другие три- и тетрациклические антидепрессанты, кломипрамин, мапротилин и миансерин.

Антидепрессанты группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина обладают менее выраженными противоболевыми свойствами и не имеют достаточной доказательной базы при лечении ХГБН, однако лучше переносятся пациентами из-за менее выраженных побочных эффектов. При неэффективности или плохой переносимости основных средств можно предпринимать попытки лечения этими препаратами в стандартных дозировках. Наиболее целесообразно применение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина при сочетании ГБН с паническими и/или фобическими расстройствами, при которых этот класс антидепрессантов имеет уровень доказательности А. При тяжелой степени коморбидных психических нарушений необходимы консультация и дальнейшее наблюдение психиатра.

Миорелаксанты применяются в качестве дополнительной терапии ХГБН, особенно у пациентов с выраженным напряжением перикраниальных мышц: тизанидин (с титрацией дозы до 6–8 мг/сут), толперизон (450 мг/сут); длительность терапии миорелаксантами в среднем составляет 2 мес. Поскольку клинический эффект миорелаксантов наступает быстрее, чем у антидепрессантов, назначение комбинированной терапии (антидепрессант + миорелаксант) может способствовать повышению комплаентности пациентов.

Тизанидин (Сирдалуд®) – селективный α_2 -агонист, его применение в клинической практике хорошо изучено [37, 38]. В отличие от других миорелаксантов препарат Сирдалуд® обладает собственным центральным анальгезирующим эффектом, который реализуется через активацию нисходящей тормозной активности голубоватого пятна, снижая высвобождение возбуждающих нейромедиаторов. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [39] 37 пациентов с ХГБН основной группы получали тизанидин 6–18 мг в день в сравнении с плацебо. Через 6 нед улучшение в основной группе – 54,9%, контрольной – 43,7% ($p < 0,05$). В другой работе [40] показано уменьшение ГБ в 75% случаев при применении тизанидина в дозе 4–6 мг/сут в течение 14 дней. T.Shimomura и соавт. [41] в своем исследовании с участием 78 пациентов с ГБН назначали тизанидин по 1 мг 3 раза в день в течение 30 дней. Критериями эффективности стали: снижение частоты, интенсивности, длительности ГБ и напряжения перикраниальных мышц. Абсолютный эффект получен в 66%, относительный – в 23%. Тизанидин в сочетании с НПВП способен усиливать анальгетическое действие последних и уменьшать их гастроинтестинальные нежелательные побочные действия [42].

Трудной клинической задачей является лечение ежедневной ГБ, которая может быть представлена как ГБН, так и мигренью. J.Krusz и соавт. сообщили об эффективности применения тизанидина в качестве профилактического препарата при лечении ХГБН и хронических ежедневных ГБ [37]. Тизанидин был титрован до 26 мг в день в течение 4–6 нед. Все пациенты ($n=222$) сообщили о 72% снижении частоты и ХГБН и хронических ежедневных ГБ. Подавляющее большинство, более 90%, сообщили об улучшении структуры и качества сна. Исследователи рекомендовали продолжить лечение как минимум на 3 мес после первоначального титрования. В другом исследовании [45] при лечении 134 пациентов оценивалась эффективность тизанидина при купировании как фоновой боли, так и приступообразной составляющей. Получены достоверные данные о влиянии на частоту и интенсивность обоих типов боли в сравнении с плацебо.

Также интересна эффективность тизанидина совместно с НПВП в лечении ГБ, сопровождающейся лекарственным злоупотреблением. В работе G.Jay [44] показано, что биохимические изменения при ХГБН схожи с таковыми при острой отмене приема опиоидов. Описан опыт применения тизанидина при героиновой зависимости [45] и абзусной ГБ [46]. Перед сном назначались 2 мг тизанидина, затем дозировка титровалась на 2 мг каждые 3–5 дней до достижения терапевтического эффекта или наступления выраженной седации. Диапазон дозировки тизанидина составлял от 2 до 16 мг ежедневно (в среднем 3,6 мг) и обычно принимался в виде разовой дозы перед сном. НПВП (пироксикам, рофекоксиб, напроксен, кетопрофен или целекоксиб) чаще назначались утром. Предложенный режим детоксикации тизанидином в амбулаторных условиях хорошо переносился и через 6 нед позволил достичь положительного результата у 65% пациентов, через 12 нед – у 69%.

Российские эксперты рекомендуют назначать тизанидин совместно с антидепрессантами [13, 15]. Например, комбинация тизанидина с амитриптилином быстрее, чем амитриптилин в одиночку, обеспечивает улучшение картины ГБ и коррелирует с качеством жизни [47]. Комплексная терапия достоверно влияет на частоту, интенсивность и длительность приступов ГБ.

Для повышения эффективности и переносимости терапии препаратом Сирдалуд® рекомендуется назначать его прием с минимальной дозы на ночь. Далее дозировку можно постепенно повышать до достижения оптимального эффекта. Наряду с миорелаксирующим действием тизанидин оказывает седативное действие. Назначение препарата Сирдалуд® на ночь может помочь улучшить качество сна пациентов.

Нелекарственные методы лечения

Несмотря на умеренную доказательную базу, нелекарственные методы целесообразно комбинировать с основной медикаментозной терапией ГБН. Наибольшей эффективностью (уровень А) обладает метод биологической обратной связи [48]. Когнитивно-поведенческая терапия и методы релаксации также способствует уменьшению боли и эмоционального напряжения. Физиотерапия должна включать в себя рекомендации по поддержанию правильной осанки и коррекции позы во время работы, а также лечебную физкультуру [49]. Может быть использована и акупунктура [50], однако контролируемые исследования показали различные результаты при лечении ГБН этим методом. В клинических исследованиях ботулинотерапия оказалась эффективной в профилактике ГБН, но зарегистрированных показаний пока нет [51].

*Статья подготовлена при поддержке ЗАО «Сандоз».
RU1904667632*

Литература/References

- Schwartz BS, Stewart WF, Simon D, Lipton RB. Epidemiology of tension-type headache. JAMA 1998; 279 (5): 381–3.
- Ayzenberg I, Katsarava Z, Sborowski A et al. Headache-attributed burden and its impact on productivity and quality of life in Russia: structured healthcare for headache is urgently needed. Eur J Neurol 2014; 21 (5): 758–65. DOI: 10.1111/ene.12380
- Lyngberg AC, Rasmussen BK, Jorgensen T et al. Has the prevalence of migraine and tension-type headache changed over a 12-year period? A Danish population survey. Eur J Epidemiol 2005; 20: 243–9.
- Stovner L, Hagen K, Jensen R et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. Cephalalgia 2007; 27: 193–210.
- Karen W, Judith B, Bull PN, Poulton R. Tension type headache: A life-course review. J Headache Pain Management 2015; 1 (1): 1–9.
- Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society (IHS). The international classification of headache disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia 2013; 33 (9): 629–808.
- Вознесенская Т.Г., Веин А.М. Головная боль напряжения. Consilium Medicum 1999; 1 (2): 65–8. [Voznesenskaja T.G., Vein A.M. Golovnaia bol' napriazheniia. Consilium Medicum 1999; 1 (2): 65–8 (in Russian).]
- Rosen NL. Psychological issues in the evaluation and treatment of tension-type headache. Curr Pain Headache Rep 2012; 16 (6): 545–53.
- Kaniecki RG. Tension type headache. Continuum Lifelong Learning Neurol 2012; 18 (4): 823–34.
- Bendtsen L. Central sensitization in tension-type headache possible pathophysiological mechanisms. Cephalalgia 2000; 20 (5): 486–508.
- Осипова В.В. Дисфункция перикраниальных мышц при первичной головной боли и ее коррекция. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2010; 4: 29–35. [Osipova V.V. Disfunktsiia perikranial'nykh myshts pri pervichnoi golovnoi boli i ee korrektsiia. Nevrologia, neiropsikhiatriia, psikhosomatika. 2010; 4: 29–35 (in Russian).]
- Fernandez-de-las-Penas C. Referred pain from myofascial trigger points in head and neck-shoulder muscles reproduces head pain features in children with chronic tension type headache. J Headache Pain 2011; 12 (1): 35–43. DOI: 10.1007/s10194-011-0316-6
- Ахмадеева Л.Р., Азимова Ю.Э., Каракулова Ю.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению головной боли напряжения. РМЖ. 2016; 7: 411–9. [Akhmadeeva L.R., Azimova Ju.E., Karakulova Ju.V. et al. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu golovnoi boli napriazheniia. RMZh. 2016; 7: 411–9 (in Russian).]
- Стайнер Т.Дж. и др. Европейские принципы ведения пациентов с наиболее распространенными формами головной боли в общей практике. Практическое руководство для врачей. М.: ОГГИ. Рекламная продукция, 2010. [Stainer T.Dzh. et al. Evropeiskie printsipy vedeniia patsientov s naibolee rasprostranennymi formami golovnoi boli v obshchei praktike. Prakticheskoe rukovodstvo dlia vrachei. Moscow: OGGI. Reklamaia produktsiia, 2010 (in Russian).]
- Азимова Ю.Э., Артеменко А.Р., Ахмадеева Л.Р. и др. Головная боль напряжения (ГБН) у взрослых». Клинические рекомендации МЗ РФ, 2016. ID: KP162. <http://cr.rosminzdrav.ru/scheme.html?id=139#text> [Azimova Ju.E., Artemenko A.R., Akhmadeeva L.R. et al. Golovnaia bol' napriazheniia (GBN) u vzroslykh'. Klinicheskie rekomendatsii MZ RF, 2016. ID: KR162. <http://cr.rosminzdrav.ru/scheme.html?id=139#text> (in Russian).]
- Есин О.Р., Наприенко М.В., Есин Р.Г. Современные принципы лечения головной боли напряжения. Мед. альманах 2011; 1 (14): 121–5. [Esin O.R., Naprienko M.V., Esin R.G. Sovremennye printsipy lecheniia golovnoi boli napriazheniia. Med. al'manakh 2011; 1 (14): 121–5 (in Russian).]
- Козуб О.В., Глембоцкая Г.Т. Социологическая оценка индикаторов качества фармацевтической помощи пациентам с головной болью. Фармация. 2012; 2: 30–2.

- [Kozub O.V., Glembotskaia G.T. Sotsiologicheskaya otsenka indikatorov kachestva farmatsevticheskoi pomoshchi patientsam s golovnoi bol'iu. *Farmatsiia*. 2012; 2: 30–2 (in Russian).]
18. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Lanata L et al. Pain and ketoprofen: what is its role in clinical practice? *Reumatismo* 2010; 62 (3): 172–88.
 19. Gascel H, Derry S, Wiffen PJ, Moore RA. Single dose oral ketoprofen or dexketoprofen for acute postoperative pain in adults (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2017. Issue 5. Art. No.: CD007355. DOI: 10.1002/14651858.CD007355.pub3
 20. Пиковский В.Ю., Кулик А.И., Сильвестров В.Д. и др. Применение нестероидного противовоспалительного препарата Кетонал (Кетопрофен) в условиях догоспитального этапа. Медицина неотложных состояний. 2006; 3 (4): 71–2. [Pikovskii V.I., Kulik A.I., Sil'vestrov V.D. et al. Primenenie nesteroidnogo protivovospalitel'nogo preparata Ketonal (Ketoprofen) v usloviakh dogospital'nogo etapa. *Meditsina neotlozhnykh sostoianii*. 2006; 3 (4): 71–2 (in Russian).]
 21. Страчунская Е.Я., Юрьева Ю.В. Клиническое обоснование применения кетопрофена в неврологии для купирования болевого синдрома. *Фарматека*. 2003; 9: 8–12. [Strachunskaya E.Ia., Iur'eva Yu.V. Klinicheskoe obosnovanie primeneniia ketoprofena v neurologii dlia kupirovaniia bolevoogo sindroma. *Farmateka*. 2003; 9: 8–12 (in Russian).]
 22. Кириенко П.А. Использование кетопрофена в клинической практике. *Вестн. интенсивной терапии*. 2006; 3: 45–9. [Kirienko P.A. Ispol'zovanie ketoprofena v klinicheskoi praktike. *Vestn. intensivnoi terapii*. 2006; 3: 45–9 (in Russian).]
 23. Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н., Коломиец Е.В. Сравнительная эффективность и безопасность применения кетопрофена, лорноксикама, нимесулида и целекоксиба у больных остеоартрозом. *Рус. мед. журн.* 2004; 12 (14): 844–7. [Lazebnik L.B., Drozdov V.N., Kolomiets E.V. Sravnitel'naya effektivnost' i bezopasnost' primeneniia ketoprofena, lornoksikama, nimesulida i tselekoksiba u bol'nykh osteoartrozom. *Rus. med. zhurn.* 2004; 12 (14): 844–7 (in Russian).]
 24. Данилов А.Б. Кетонал® ДУО в лечении болевого синдрома. Эффективная фармакотерапия. *Неврология и психиатрия*. 2013; 1: 8–11. [Danilov A.B. Ketonal® DUO v lechenii bolevoogo sindroma. *Effektivnaia farmakoterapiia. Nevrologia i psikiatritia*. 2013; 1: 8–11 (in Russian).]
 25. Barden J, Derry S, McQuay HJ, Moore A. Single dose oral ketoprofen and dexketoprofen for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4: CD007355.
 26. Пчелинцев М.В. «Три кита» препарата Кетонал (кетопрофен): Manage pain (Управляй болью). 2016; 1. [Pchelintsev M.V. "Tri kita" preparata Ketonal (ketoprofen): Manage pain (Upravliai bol'iu). 2016; 1 (in Russian).]
 27. Dib M, Massiou H, Weber M et al. Efficacy of oral ketoprofen in acute migraine: a double-blind randomized clinical trial. *Neurology* 2002; 58 (11): 1660–5.
 28. Karabetsos A, Karachalios G, Bourlino P et al. Ketoprofen versus paracetamol in the treatment of acute migraine. *Headache* 1997; 37 (1): 12–4.
 29. Bendtsen L, Birk S, Kasch H et al. Reference programme: diagnosis and treatment of headache disorders and facial pain. *Danish Headache Society, 2nd Edition, 2012. J Headache Pain* 2012; 13 (Suppl. 1): 3.
 30. Mastic J, Fasouli S, Novotn I. Ketoprofen in the treatment of tension-type headache and transformed migraine. *Bolest* 2003; 6 (4): 233–6.
 31. Lange R, Lentz R. Comparison ketoprofen, ibuprofen and naproxen sodium in the treatment of tension-type headache. *Drugs Exp Clin Res* 1995; 21 (3): 89–96.
 32. Van Gerven JM, Schemaker RC, Jacobs L-D et al. Self-medication of a single headache episode with ketoprofen, ibuprofen or placebo, home-monitored with an electronic patient diary. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 42: 475–81.
 33. Mehlisch DR, Bernward MW, Fladung B. Ketoprofen, Acetaminophen, and Placebo in the Treatment of Tension Headache June 2003 Headache. *J Head Face Pain* 1998; 38 (8): 579–89. DOI: 10.1046/j.1526-4610.1998.3808579
 34. Veys L, Derry S, Moore RA. Ketoprofen for episodic tension-type headache in adults. *Cochrane Database Syst Rev* (Online) 2016; 9 (9): CD012190. DOI: 10.1002/14651858.CD012190.pub2
 35. Azorin DG, Messina LM, Yamani N, Peeters I. A PRISMA-compliant systematic review of the endpoints employed to evaluate symptomatic treatments for primary headaches. *J Headache Pain* 2018; 19 (1). DOI: 10.1186/s10194-018-0920-9
 36. Affaitati G, Martelletti P, Lopopolo M et al. NSAIDs for symptomatic treatment of headache. *J Headache Pain* 2015; 16 (Suppl. 1): A162. DOI: 10.1186/1129-2377-16-S1-A162
 37. Kruz JC, Belanger J, Mills C. Tizanidine: a novel effective agent for the treatment of chronic headaches. *Headache* 2000; 11: 41–5.
 38. Ушкалова Е.Ф. Миорелаксант центрального действия тизанидин в клинической практике. *Consilium Medicum*. 2005; 7 (8): 81–3. [Ushkalova E.F. Miorelaksant tsentral'nogo deistviia tizanidin v klinicheskoi praktike. *Consilium Medicum*. 2005; 7 (8): 81–3 (in Russian).]
 39. Fogelholm R, Murros K. Tizanidine in chronic tension-type headache: a placebo controlled double-blind cross-over study. *Headache* 1992; 32: 509–13.
 40. Филатова Е.Г., Соловьева А.Д., Данилов А.В. Лечение ГБН сирдалудом. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 1997; 11: 36–8. [Ushkalova E.F. Miorelaksant tsentral'nogo deistviia tizanidin v klinicheskoi praktike. *Consilium Medicum*. 2005; 7 (8): 681–3 (in Russian).]
 41. Shimomura T, Awaki E, Kowa H, Takahashi K. Treatment of tension-type headache with tizanidine hydrochloride: its efficacy and relationship to the plasma MHPG concentration. *Headache* 1991; 31 (9): 601–4.
 42. Berry H, Hutchinsont DR. Tizanidine and Ibuprofen in Acute Low-back Pain: Results of a Double-blind Multicenter Study in General Practice. *J Int Med Res* 1988; 16: 83–91.
 43. Saper JR, Lake AE, Cantrell DT et al. Chronic daily headache prophylaxis with tizanidine: a double-blind, placebo-controlled, multicenter outcome study. *Headache* 2002; 42 (6): 470–82.
 44. Jay GW. Sympathetic aspects of myofascial pain. *Pain Dig* 1995; 5: 192–4.
 45. Sos I, Kiss N, Csorba J, Gerevich J. Tizanidine in the treatment of acute withdrawal symptoms in heroin dependent patients. *Orv Hetil* 2000; 141 (15): 783–6.
 46. Smith TR. Low-dose tizanidine with nonsteroidal anti-inflammatory drugs for detoxification from analgesic rebound headache. *Headache* 2002; 42 (3): 175–7.
 47. Bettucci D, Testa L, Calzoni S et al. Combination of tizanidine and amitriptyline in the prophylaxis of chronic tension-type headache: evaluation of efficacy and impact on quality of life. *J Headache Pain* 2006; 7 (1): 34–6.
 48. Nestoriciu Y, Martin A, Rief W, Andrasik F. Biofeedback treatment for headache disorders: a comprehensive efficacy review. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2008; 33 (3): 125–40. DOI: 10.1007/s10484-008-9060-3
 49. Espi-López GV, Arnal-Gómez A, Arbós-Berenguer T et al. Effectiveness of Physical Therapy in Patients with Tension-type Headache: Literature Review. *J Jpn Phys Ther Assoc* 2014; 17 (1): 31–8. DOI: 10.1298/jjpta.Vol17_005
 50. Linde K, Allais G, Brinkhaus B et al. Acupuncture for tension-type headache. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 1: CD007587. DOI: 10.1002/14651858.CD007587
 51. Wieckiewicz M, Grychowska N, Zietek M et al. Evidence to Use Botulinum Toxin Injections in Tension-Type Headache Management: A Systematic Review. *Toxins (Basel)* 2017; 9 (11): 370. DOI: 10.3390/toxins9110370

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Наприенко Маргарита Валентиновна – д-р мед. наук, доц. каф. интегративной медицины ИПО ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова», невролог, глав. врач Клиники головной боли и вегетативных расстройств им. акад. Александра Вейна. E-mail: mv_naprienko@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4204-2279>

Филатова Елена Глебовна – д-р мед. наук, проф. каф. нервных болезней ИПО ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова», невролог, Клиника головной боли и вегетативных расстройств им. акад. Александра Вейна. E-mail: eg-filatova@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9978-4180>

Смекалкина Лариса Викторовна – д-р мед. наук, доц. каф. интегративной медицины ИПО ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: smekalkinal@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2219-9589>

Макаров Сергей Антонович – ассистент каф. нервных болезней, ИПО ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». ORCID: <https://orcid.org/00000-0002-5663-6628>

Margarita V. Naprienko – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, neurologist, Chief doctor, Alexandr Wayne Clinic of Headache and Autonomic Disorders. E-mail: mv_naprienko@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4204-2279>

Elena G. Filatova – D. Sci. (Med.), Prof., Chief doctor, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, neurologist, Alexandr Wayne Clinic of Headache and Autonomic Disorders. E-mail: eg-filatova@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9978-4180>

Larisa V. Smekalkina – D. Sci. (Med.), Full Prof., Assoc. Prof., I.M.Sechenov First Moscow State Medical University. E-mail: smekalkinal@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2219-9589>

Sergei A. Makarov – Assistant, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University. ORCID: <https://orcid.org/00000-0002-5663-6628>

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.03.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.04.2019

Логопедическая работа при дизартрии у пациента с боковым амиотрофическим склерозом (клинический случай)

Е.Б.Познырева¹, И.Е.Юсов²¹ГБУЗ МО «Мытищинская городская клиническая больница», Мытищи, Россия;²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С.Юдина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия✉ yusovy@gmail.com**Аннотация**

В последнее время в отечественной логопедии возрос интерес к проблемам oral motor disorders. Единственным полным исследованием на русском языке семиотики расстройств моторной стороны речи остается фундаментальная монография Е.Н.Винарской и А.М.Пулатова (1989 г.), описывающая данную проблематику с позиций неврологии и лингвистики. Однако впоследствии нейрофонетическое изучение дизартрий не было продолжено, поскольку выбор исследователей состоялся в пользу афазии. Исследований, посвященных восстановительному обучению взрослых лиц с указанными нарушениями, крайне мало. Настоящая статья посвящена анализу логопедической работы с пациенткой, страдающей тяжелой степенью бокового амиотрофического склероза с практически полным отсутствием речи. На примере данного клинического случая показана актуальность нового для российской логопедии направления – ведения пациентов с нейродегенеративными заболеваниями, в том числе паллиативного профиля. Описаны ключевые моменты логопедической работы: чередование речевых нагрузок, избирательное применение массажных техник, дыхательных и артикуляционных упражнений, элементы психотерапевтического воздействия. Главными результатами со стороны произносительной стороны речи явились упрочение позиции некоторых групп согласных, улучшение глотания и голосообразования, со стороны социального функционирования – восстановление минимальных коммуникативных возможностей.

Ключевые слова: логопедия, дизартрия, нейрореабилитация, боковой амиотрофический склероз.**Для цитирования:** Познырева Е.Б., Юсов И.Е. Логопедическая работа при дизартрии у пациента с боковым амиотрофическим склерозом (клинический случай). Consilium Medicum. 2019; 21 (2): 86–89. DOI: 10.26442/20751753.2019.2.190305

Clinical Case

The speech therapy for dysarthria in patient with amyotrophic lateral sclerosis (clinical case)

Ekaterina B. Poznyreva¹, Ivan E. Yusov²¹Mytishchi City Clinical Hospital, Mytishchi, Russia;²S.S.Yudin City Clinical Hospital, Moscow, Russia✉ yusovy@gmail.com**Abstract**

Recently, the national speech therapy has increased interest in the problems of oral motor disorders. E.N.Vinarskaya, A.M.Pulatov's fundamental monograph (1989) remains the only Russian-language research of semiotics of motor speech aspects disorders. These ones are described in point of view of neurology and linguistics. Subsequently, neurophonetic study of dysarthria was not continued, because the researchers chose aphasia as an object of analysis. There are very few studies on the rehabilitation education of adults with these disorders. The article is devoted to the analysis of speech therapist's work with a patient suffering from the severe amyotrophic lateral sclerosis (ALS). She had virtually no speech. The importance of new tendency of Russian speech therapy is shown on the example of this clinical case. This is a management of patients with neurodegenerative disease, including palliative profile. The key points of speech therapy are described such as alternation of speech loads, selective application of massage techniques, breathing and articulation exercises, psychotherapeutic influence elements. The main results were improve pronunciation of some consonant groups, swallowing and phonation from the speech, and restoration of minimal communication capabilities from the social functioning.

Key words: speech therapy, dysarthria, neurorehabilitation, amyotrophic lateral sclerosis.**For citation:** Poznyreva E.B., Yusov I.E. The speech therapy for dysarthria in patient with amyotrophic lateral sclerosis (clinical case). Consilium Medicum. 2019; 21 (2): 86–89. DOI: 10.26442/20751753.2019.2.190305

В настоящее время в отечественной логопедии возрос интерес к проблемам oral motor disorders – нарушений артикуляции, функционально и филогенетически связанных с дисфункциями глотания и голосообразования [1–4]. Вместе с тем их теоретическое осмысление находится на том же уровне, что и три десятка лет назад. Фундаментальная монография Е.Н.Винарской и А.М.Пулатова [5], описывающая данную проблематику с позиций неврологии и лингвистики, остается до сей поры единственным полным исследованием на русском языке семиотики расстройств моторной стороны речи. Нейрофонетическое изучение дизартрий не было продолжено, вероятно, в силу кажущейся исчерпанности темы; выбор исследователей состоялся в пользу афазии. Практических пособий по работе с дизартриями достаточно много, однако существующие методики рассчитаны на коррекцию звукопроизношения детей дошкольного и младшего школьного возраста. Исследований, посвященных восстановительному обучению взрослых лиц, крайне мало [2, 4].

В данной статье описан пример логопедической работы по преодолению дизартрии у пациентки, страдающей боковым амиотрофическим склерозом (БАС), который представляет собой прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, сопровождающееся гибелью центральных (моторная зона коры) и периферических (передние рога спинного мозга, ядра черепно-мозговых нервов) двигательных нейронов, приводящей к параличу и атрофии мышц. Летальный исход наступает от инфекций дыхательных путей или дыхательной недостаточности [6]. Логопедическое сопровождение рассматриваемой категории пациентов, как и в целом оказание паллиативной логопедической помощи взрослым лицам, в отечественной литературе практически не описано [7, 8].

Клинический случай

Больная Л., 46 лет. Первые жалобы на слабость в руке появились 8 лет назад. Через несколько месяцев был диагностирован БАС. На момент осмотра в неврологическом

статусе отмечаются оживление сухожильных рефлексов, повышение мышечного тонуса по центральному типу, патологические стопные знаки с двух сторон, тетрапарез, клонусы кистей, стоп, коленных чашечек. В мимической мускулатуре изменение по типу насильственного смеха, симптомы орального автоматизма (назолабиальный, хоботковый, ладонно-подбородочный). Сглажена правая носогубная складка, фасцикуляции по краю языка, слабая экскурсия мягкого неба при фонации, снижение небного и глоточного рефлекса. Отмечаются сильная утомляемость, астенизация, постепенно нарастающая слабость шейных мышц, трудности удержания головы. На электроэнцефалографии – выраженная денервация во всех мышцах, увеличение и изменение потенциалов двигательных единиц по невральному типу.

Коммуникация осуществляется посредством сиделки, научившейся разбирать речь больной, ограниченную с акустической стороны единичными звукокомплексами. В произношении гласные заменяются неясным назализованным звуком [ã]; отсутствуют практически все смычные согласные, щелевые представлены преимущественно в виде плоскощелевых, а также гортанных смычек: [ʔ]ама (сама). Наиболее сохранны губные: [м] и частично [п]. Голос слабый, хриплый, назализованный, лишенный модуляций. Значительно выражены наблюдаемые при БАС «речевые флуктуации» [8], под которыми понимаются колебания скорости и разборчивости речи в зависимости от эмоционального фона и состояния говорящего. Глотание расстроено, однако не отмечается значительных трудностей инициации глотка, пассажа пищевого болуса (твердой и жидкой пищи) в гортаноглотке. Главной проблемой является формирование болуса в ротовой полости вследствие выраженного нарушения моторики язычных мышц. Пациентка категорически отказывается от применения специальной посуды. Акт глотания жидкости выглядит следующим образом: максимально обхватив нижней губой край чашки, поддерживаемой помощницей, больная изменением угла наклона головы (путем запрокидывания) добивается поступления жидкости в полость рта и затем заглатывания, которое протекает без подтеканий и поперхиваний. Таким образом, интуитивно используется компенсаторный прием, рекомендованный рядом авторов для больных БАС [9]. Данные клинко-инструментальных обследований не выявили воспалительного процесса в легочной ткани. Следует предположить, что благодаря относительной сохранности фарингеальной фазы глотания компенсаторно сокращена грубо нарушенная орально-трансферная фаза.

Основываясь на данных клинического и логопедического исследования, было сделано заключение о наличии характерного для БАС [5] тяжелого нарушения речи по типу бульбарно-псевдобульбарной дизартрии в степени анартрии.

Было проведено 20 логопедических занятий. Параллельно пациентка занималась на аппарате VocaStim (10 сеансов).

Стратегически важным явилось достижение максимального психологического комфорта на занятиях. Начиная каждую встречу с краткого резюмирования итогов предыдущей, ободряя и поддерживая больную, логопед подчеркивал малейшие положительные сдвиги, стимулировал любые коммуникативные усилия. Следует учитывать, что для пациентки, критично относящейся к своим возможностям и болезненно переживающей неуспех, само намерение, волевая интенция, вектор мысли имели помимо психотерапевтического воздействия и чисто техническое значение, организуя и нормализуя речевую моторику.

Необходимо было продуманное чередование речевых нагрузок: пассивно-активные упражнения перемежались массажем, попытки артикуляционных движений – перебивками на отдых и принятие пищи. Инструкции давались предельно тщательно и детализированно, с опорой на образное название упражнения, кинестетический след арти-

куляционного движения. Например, звук [х], ассоциированный с ощущением бархатной ткани, произносился четко, чем при предъявлении простой инструкции. Тяжесть заболевания накладывала значительные ограничения на активизацию произносительных возможностей. В этом состояло главное отличие от подобных приемов постановки звуков, используемых при коррекции дислалии («змея шипит», «насос свистит»).

Вопреки обычной схеме работы с дизартриями приоритетной задачей стало улучшение артикуляции согласных, а не гласных. Выстраивание именно такой реабилитационной программы было оправданным в силу следующих причин. Работа над гласными предполагает активное включение дыхательной мускулатуры, почти невозможное для пациентки, поскольку быстро истощало ее и делало бессмысленным дальнейшее проведение занятия. Кроме того, фонетическая система русского языка как языка консонантного типа построена преимущественно на слоговых контрастах, осуществляемых согласными, а главным условием разборчивости русской речи является их четкое произнесение [10]. Дифференцировка гласных по ряду и подъему, их деназализация и лабиализация рассматривались как зона ближайшего развития. Вместе с тем дыхательные упражнения типа «Протест», «Локоны» (см. Приложение), работа с просодикой на материале автоматизированных рядов (счет от 1 до 5 и обратно) и коммуникативно значимых фраз полностью не исключались. Применялся следующий прием: давалась инструкция «собрать слово», т.е. выделить и продлить звучание ударного гласного. Тем самым осуществлялся перевод артикуляционного движения на произвольный уровень, динамический (силовой) характер ударения сменялся на количественный (долготный).

Постепенное укрепление губной мускулатуры, особенно медиальной части *musculus orbicularis oris*, с помощью упражнений «Улыбка», «Трубочка», «Гармошка», «Замок», «Поцелуй», «Шторки», «Центрифуга» дало более плотное смыкание ротовой щели, усилило лабиализацию гласных и привело к возникновению [п] на месте [м]: [м]онедельник > [п]онедельник.

Возрастание силы и объема движений нижней челюсти (упражнения «Бандит», «Гончар», «Шашлык», «Помада») с одновременным закусыванием нижней губы («Расческа») сделало возможным произнесение [в]: [дã] > [двã] (два), а также движение плевка («Семечки»).

Необходимость привлечения вспомогательных средств стала ясна уже на первом занятии. Вначале это был марлевый узелок («мышка»), затем лесной орех и миндаль, помещаемые последовательно за щеку и подъязычную область, на кончик и спинку языка с целью восстановления движений в передне-заднем и боковом направлениях. К концу курса язык, неподвижно лежавший в полости рта, стал двигаться активнее, появилась возможность отклонения от средней линии на 20°, уменьшилось время выполнения артикуляционного движения. Упражнения «Качели», «Счет» с паузой, фиксацией и упором кончика языка в точках касания зубов создали предпосылки к появлению слабого [с^ш] на месте нуля звука: [ʔ]емь > [с^ш]емь (семь). В результате более высокого подъема спинки языка появилось четкое звучание [j]: [ʔ]а > [j]а (я). Используя массажные техники по Е.А.Дьяковой [1] (разглаживание *platysma* от щитовидного хряща латерально, легкое потряхивание гортани) и упражнения «Бык», «Комок», «Мороз», «Храп», «Всхлип», «Кашель 1–5», «Зевок», «Интеллигент», «Чемодан», удалось добиться продуктивного кашля и появления [х], [к^х] на месте нуля звука: [ʔ]а > [х]а (ха!), [ʔ]аша > [кх]аша (каша).

Выводы

Главными результатами логопедической работы со стороны произносительной стороны речи явились упрочение позиции щелевых согласных, появление смычных, слабо

Приложение Supplement		
Упражнение	Инструкция	Вспомогательные средства, массажные приемы
Протест	Производить вялый губной выдох с легким надуванием щек («пф!»)	«Потеющее» зеркало
Локоны	Дуть, выпятив нижнюю губу и направляя струю воздуха строго вверх (на кончик носа и лоб)	Кусок салфетки (ватки), прикрепленный к носу
Шашлык	Энергично жевать с закрытым ртом, как бы перетирая зубами жесткое мясо	Перекачивание редиски (ореха) во рту
Помада	Двигать нижней челюстью вперед-назад, зажав губы между зубами	Миндаль между губ
Бандит	Двигать нижней челюстью влево-вправо	
Гончар	Двигать нижней челюстью с круговой ротацией (взад-вперед, влево-вправо)	
Улыбка	Растягивать губы в улыбке, не обнажая зубов, как бы произнося И	Сведение губ в трубочку пальцами
Трубочка	Вытягивать губы вперед трубочкой, как бы произнося У	Растягивание губ в улыбку пальцами
Гармошка	Чередовать «Улыбку» и «Трубочку» при сжатых челюстях	
Замок	Плотно сжать губы, как бы произнося М	
Поцелуй	С напряжением вытягивать губы вперед и резко размыкать трубочку (движение поцелуя)	
Расческа	Легко покусывать верхнюю и нижнюю губы зубами	Подтягивание губы горизонтально расположенным пальцем
Шторки	Поднимать (опускать) верхнюю (нижнюю) губу, обнажая (скрывая) зубы	
Центрифуга	Активно перемещать круговыми движениями губы, вытянутые в трубочку	Пассивное удержание губ пальцами
Бык	Не размыкая челюсти и прижав подбородок к груди, глотать с максимальным напряжением мышц шеи	
Комок	Глотать, удерживая гортань несколько секунд в поднятом положении	
Качели	Поднимать и опускать язык к верхним (нижним) зубам	Пауза, фиксация и упор кончика языка в точках касания зубов
Счет	Трогать зубы, осязая каждый кончиком языка (как бы убеждаясь в их целостности)	
Семечки	Множественно и часто поплевывать, просовывая язык между зубами	
Чемодан	Открыв рот, с усилием тянуть (или намереваться произнести) Ы , выдвигая вперед нижнюю челюсть (как будто поднимаем тяжелый чемодан)	
Мороз	Вдохнув носом, резко выдыхать теплый воздух с шепотным произнесением КА, ХА (как бы отогревая замерзшие пальцы)	«Потеющее» зеркало
Храп	Имитировать храпение на вдохе и выдохе	
Всхлип	Произносить восклицание «Ах!» на вдохе (с ощущением холодка в горле)	
Кашель-1	Откашливаться, открыв рот и с силой сжимая кулаки	
Кашель-2	Откашливаться, максимально выводя язык вперед	
Кашель-3	Имитировать легкое покашливание («кхе-кхе»), прикладывая как можно меньше усилий	
Кашель-4	Закрыв рот, откашливаться с произнесением «пфу-пфу»	
Кашель-5	Откашливаться с закрытым ртом, как бы прочищая горло («крошка попала»)	
Зевок	Широко открыв рот, зевать, озвучивая выдох	
Интеллигент	Зевать «культурно», закрыв рот и озвучивая выдох, при этом нижняя челюсть максимально опущена	

выраженная дифференциация гласных, некоторое улучшение глотания и голосообразования, со стороны социального функционирования – восстановление минимальных коммуникативных возможностей.

Рассмотренный пример иллюстрирует важность персонализированного подхода к пациенту с тяжелой речевой патологией, течение которой носит прогрессивный характер, значение продуманной вариативности в сочетании различных реабилитационных техник [8, 9]. От специалиста требуется умение правильно соразмерять возможности больного с поставленной задачей, принимать оптимальные решения в процессе занятия, отслеживать даже незначительные изменения в состоянии его артикуляционного аппарата.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Дьякова Е.А. Логопедический массаж при разных формах дизартрии. Учебное пособие. М.: В.Секачев, 2012. [D'iakova E.A. Logopedicheskiy massazh pri raznykh formakh dizartrii. Uchebnoe posobie. Moscow: V.Sekachev, 2012 (in Russian).]
2. Москалева В.В., Рудометова Ю.Ю., Ларина О.Д. Комплекс логопедических мероприятий по преодолению дизартрий у больных с последствиями локальных поражений головного мозга. Школьный логопед. 2015; 2 (54). [Moskaleva V.V., Rudometova Yu.Yu., Larina O.D. Kompleks logopedicheskikh meropriyatii po preodoleniiu dizartrii u bol'nykh s posledstviyami lokal'nykh porazhenii golovnogo mozga. Shkol'nyi logoped. 2015; 2 (54) (in Russian).]
3. Норвилл С.Н., Царева И.В., Старицын А.Н. и др. Ведение пациентов с нейрогенной дисфагией в остром периоде инсульта (междисциплинарный подход). Consilium Medicum. 2015; 17 (9): 50–4. [Norvils S.N., Tsareva I.V., Staritsyn A.N. et al. Management of patients with neurogenic dysphagia in acute stroke (multidisciplinary approach). Consilium Medicum. 2015; 17 (9): 50–4 (in Russian).]
4. Щербакова М.М. Программы восстановления речи при дизартрии у больных с последствиями инсульта. Учебное пособие. М.: Изд-во МНИКИ, 2014.

- [Shcherbakova M.M. Programmy vosstanovleniia rechi pri dizartrii u bol'nykh s posledstviiami insul'ta. Uchebnoe posobie. Moscow: Izd-vo MONIKI, 2014 (in Russian).]
5. Винарская Е.Н., Пулатов А.М. Дизартрия и ее топико-диагностическое значение в клинике очаговых поражений мозга. 2-е изд., доп. и перераб. Ташкент: Медицина, 1989.
[Vinarskaia E.N., Pulatov A.M. Dizartriia i ee topiko-diagnosticheskoe znachenie v klinike ochagovykh porazhenii mozga. 2-e izd., dop. i pererab. Tashkent: Meditsina, 1989 (in Russian).]
 6. Неврология: национальное руководство. Под ред. Е.И.Гусева, А.Н.Коновалова, В.И.Скворцовой, А.Б.Гехт. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
[Nevrologiia: natsional'noe rukovodstvo. Pod red. E.I.Guseva, A.N.Konvalova, V.I.Skvortsovoi, A.B.Gekht. Moscow: GEOTAR-Media, 2009 (in Russian).]
 7. Бруно Е.В. Дисфагия при боковом амиотрофическом склерозе. Материалы Первой конференции с международным участием по дисфагии, 2015.
[Bruno E.V. Disfagiia pri bokovom amiotroficheskom skleroze. Materialy Pervoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem po disfagii, 2015 (in Russian).]
 8. Левицкий Г.Н., Климова Л.А., Чуб Л.А. и др. Скорость речи при БАС и возможности ее медикаментозной коррекции. <http://www.alsportal.ru/latest-news/spechrates-and-the-possibility-of-its-medical-correction>
[Levitskii G.N., Klimova L.A., Chub L.A. et al. Skorost' rechi pri BAS i vozmozhnosti ee medikamentoznoi korrektsii. <http://www.alsportal.ru/latest-news/spechrates-and-the-possibility-of-its-medical-correction> (in Russian).]
 9. Икенштейн, Гунтрам В. и др. Диагностика и лечение нейрогенной дисфагии. Бремен-Лондон-Бостон. UNI-MED Verlag AG. – Б.г.
[Ikenshtein, Guntram V. et al. Diagnostika i lechenie neurogennoi disfagii. Bremen-London-Boston. UNI-MED Verlag AG. – B.g. (in Russian).]
 10. Князев С.В., Пожарицкая С.К. Современный русский литературный язык. Фонетика, орфоэпия, графика и орфография. Учебное пособие для вузов. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Академический проспект, Гаудеамус, 2011.
[Kniazev S.V., Pozharitskaia S.K. Sovremennyi russkii literaturnyi iazyk. Fonetika, orfoepiia, grafika i orfografiia. Uchebnoe posobie dlia vuzov. 2-e izd., pererab. i dop. Moscow: Akademicheskii prospekt, Gaudeamus, 2011 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Познырева Екатерина Богдановна – логопед ГБУЗ МО МГКБ.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9389-0943>

Юсов Иван Евгеньевич – канд. филол. наук, логопед ГБУЗ «ГКБ им. С.С.Юдина».
E-mail: yusovy@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4201-6812>

Ekaterina B. Poznyreva – speech therapist, Mytishchi City Clinical Hospital.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9389-0943>

Ivan E. Yusov – Cand. Sci. (Philol.), speech therapist, S.S.Yudin City Clinical Hospital.
E-mail: yusovy@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4201-6812>

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.12.2018

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.04.2019

Локальное применение нестероидных противовоспалительных препаратов у пациентов с дорсопатией

П.Р.Камчатнов^{✉1}, А.В.Чугунов¹, С.Н.Шурыгин²

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

²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.М.Буянова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

[✉]pavkam7@gmail.com

Аннотация

Дорсопатия (ДП) – широко распространенный скелетно-мышечный болевой синдром. Основным направлением лечения пациентов с ДП является назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) с учетом их обезболивающего и противовоспалительного эффектов. Вследствие того, что многие пациенты с ДП имеют ряд сопутствующих соматических заболеваний, нуждаются в систематическом приеме лекарственных препаратов, лечебная тактика должна строиться с учетом риска развития нежелательных побочных эффектов и лекарственных взаимодействий. Соблюдению баланса между эффективностью лечения и его безопасностью у пациентов с ДП способствует применение трансдермальных форм НПВП, в частности, препарата Вольтарен® Эмульгель® 2%. Рассмотрены данные 31 научного источника, опубликованные в российской и зарубежной печати в период 2008–2019 гг., представляющие современные сведения о применении такого рода лечения, его достоинствах и ограничениях, подтвержденные результатами исследований, которые посвящены биодоступности препаратов, их эффективности и переносимости. Назначение трансдермальных форм НПВП (гель, крем, пластырь) оказывается значительно безопаснее других форм введения препарата, что делает обоснованным его использование у пациентов с сопутствующими заболеваниями почек, печени, высоким сердечно-сосудистым и гастроинтестинальным рисками. Применение Вольтарен® Эмульгель® 2% у больных с ДП позволяет сократить сроки лечения при умеренно выраженном болевом синдроме и уменьшить потребность в дополнительном приеме НПВП и анальгетиков.

Ключевые слова: дорсопатия, нестероидные противовоспалительные препараты, трансдермальные лекарственные формы, Вольтарен, диклофенак, Вольтарен Эмульгель, терапия.

Для цитирования: Камчатнов П.Р., Чугунов А.В., Шурыгин С.Н. Локальное применение нестероидных противовоспалительных препаратов у пациентов с дорсопатией. Consilium Medicum. 2019; 21 (2): 90–94. DOI: 10.26442/20751753.2019.2.190313

Review

Local use of non-steroid anti-inflammatory drugs in patients with dorsopathy

Pavel R. Kamchatnov^{✉1}, Aleksandr V. Chugunov¹, Sergei N. Shurygin²

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

²V.M.Buyanov Moscow City Clinical Hospital, Moscow, Russia

[✉]pavkam7@gmail.com

Abstract

Dorsopathy (DP) is a frequent musculoskeletal pain syndrome. The main approach to treatment of patients with DP is the use of non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) with account of their analgesic and anti-inflammatory effects. Considering that many patients with DP have a variety of comorbid conditions and need to use medications systematically, risk of adverse effects development and possible drug interactions should be considered in treatment tactics. The use of transdermal NSAIDs delivery systems, in particular Voltaren® Emulgel® 2% , contributes to maintenance of the balance of treatment effectiveness and safety. Data from 31 scientific sources published in Russia and abroad during years 2008–2019 that present modern view on the use of such treatment, its advantages and disadvantages confirmed with the results of studies of medications bioavailability, effectiveness and safety are reviewed. The use of transdermal NSAIDs delivery systems (gel, cream, plaster) is considered much safer than the use of other drug delivery methods that makes reasonable to use them in patients with concurrent kidney or liver diseases, and in patients with high cardiovascular and gastrointestinal risks. Voltaren® Emulgel® 2% use in patients with DP allows to reduce treatment duration in patients with moderate pain syndrome and to reduce the need for additional NSAIDs and analgesics use.

Key words: dorsopathy, non-steroid anti-inflammatory drugs, transdermal drug delivery system, Voltaren, diclofenac, Voltaren Emulgel, therapy.

For citation: Kamchatnov P.R., Chugunov A.V., Shurygin S.N. Local use of non-steroid anti-inflammatory drugs in patients with dorsopathy. Consilium Medicum. 2019; 21 (2): 90–94. DOI: 10.26442/20751753.2019.2.190313

Дорсопатия (ДП) – наиболее распространенная в популяции форма скелетно-мышечных болевых синдромов – представляет собой серьезную социально-экономическую проблему, обусловленную высокими прямыми и непрямыми материальными затратами, связанными в том числе с невозможностью в полном объеме и с должным качеством выполнять привычную трудовую деятельность. Так, согласно отчету «Глобальное бремя болезней» (Global Burden of Disease), ДП с вовлечением поясничного отдела позвоночника (поясничная боль) представляет собой наиболее частую причину утраты трудоспособности по сравнению с другими заболеваниями [1]. Считается, что ДП является ведущей причиной ограничений в повседневной жизни и трудовой деятельности в подавляющем большинстве стран мира [2].

Фармакоэкономические исследования позволили установить реальные масштабы материальных затрат, обуслов-

ленных ДП. Было продемонстрировано, например, что только в США прямые расходы на лечение, лекарственное обеспечение и осуществление реабилитационных мероприятий у больных с различными формами ДП достигают 85 млрд дол. в год [3]. Интересно отметить, что уровень материальных затрат определяет не только сам по себе факт наличия ДП, но и характер функциональных ограничений пациента, а также интенсивность болевого синдрома и некоторые другие медицинские и социальные факторы [4]. Убедительно показана связь прямых и косвенных материальных затрат на одного больного и уровня интенсивности болевого синдрома [5]. Так, в результате масштабного национального исследования (проведено по принципу «случай–контроль») в 2015 г. в Японии было установлено, что прямые расходы на ведение пациентов с остеоартрозом не различались в зависимости от выраженности боли, но вместе с тем непрямые расходы оказались значи-

тельно выше у пациентов с наиболее выраженным болевым синдромом (1,88 млн иен в год) по сравнению с контрольной группой (0,95 млн иен в год). Соответственно, умеренный по своей интенсивности болевой синдром оказался ассоциирован со средним уровнем непрямых материальных расходов (1,69 млн иен в год).

Также следует отметить, что, несмотря на создание и совершенствование принципов оказания медицинской помощи пациентам с ДП, внедрение в клиническую практику алгоритмов и стандартов диагностики, лечения и реабилитации пациентов, число больных не только не уменьшается, но продолжает увеличиваться, при этом возрастают и материальные затраты. Проведенный анализ причин заболеваемости и смертности от различных заболеваний (были проанализированы сведения по 291 заболеванию) позволил установить, что число лет, прожитых с заболеванием среди пациентов с ДП, в 1990 г. составило 58,2 млн и увеличилось до 83,0 млн в 2010 г. [6]. Сопоставимые в целом тенденции динамики распространенности и заболеваемости ДП регистрируются и в Российской Федерации, при этом фиксируется увеличение числа пациентов с первично возникшей ДП, а также с рецидивами заболевания, кроме того, имеет место нарастание частоты трансформации острого болевого синдрома в хронический [7].

Обеспечение должного качества оказания медицинской помощи пациентам с ДП может быть реализовано только на основании внедрения в повседневную практику комплексного подхода к организации лечебно-профилактических мероприятий. Задачей лечебного процесса является не только купирование интенсивности боли или уменьшение ее выраженности, но и создание условий для повышения качества жизни пациента и возвращения его к привычному образу жизни. В этой связи следует подчеркнуть, что эффективное ведение пациента с ДП в обязательном порядке подразумевает обеспечение достаточного объема двигательной активности, которое, в отличие от пребывания на постельном режиме, позволяет сократить сроки лечения, а также уменьшить лекарственную нагрузку на организм, кроме того, принцип обеспечения ранних и систематических физических нагрузок позволяет уменьшить риск формирования хронического болевого синдрома [8]. Систематическое поддержание достаточного уровня физической активности представляется несомненно целесообразным у пациентов как с острой, так и хронической ДП [9, 10].

Указанный терапевтический принцип диктует необходимость полноценного информирования пациента:

- о характере заболевания (в первую очередь о его доброкачественности);
- причинах возникновения болевого синдрома и возможных последствиях;
- имеющихся рациональных подходах к лечению и проведению реабилитационных мероприятий.

Данные ряда законченных на сегодняшний день рандомизированных исследований продемонстрировали эффективность различных модальностей когнитивно-поведенческой терапии [11]. С этой точки зрения большой интерес вызывает возможность привлечения больных с ДП к занятиям в специализированных школах, хотя эффективность такого подхода еще нуждается в объективной оценке. Дальнейшего совершенствования требуют и такие методы воздействия на больного, как психотерапевтические занятия и различные элементы лечебной гимнастики. Однако следует отметить, что не все исследования, изучавшие эффективность внедрения в повседневную практику обучающих программ для пациентов с острой ДП, смогли убедительно подтвердить целесообразность такого подхода. Вероятно, различия в результатах могут быть связаны с неоднородным дизайном исследований, разнородностью обследованных групп больных, различными сроками наблюдения (долго- и краткосрочный про-

гноз эффективности обучающих мероприятий может различаться).

Наиболее распространенным и патогенетически обоснованным подходом к лечению больных с острой и подострой ДП является сочетанное применение методов немедикаментозной терапии с использованием современных возможностей противовоспалительных и противоболевых препаратов [12, 13]. Учитывая роль остеоартрита в патогенезе ДП, существенную роль приобретает противовоспалительное действие назначаемых препаратов, способное блокировать хронический воспалительный процесс. В течение длительного времени препаратом выбора для купирования боли при ДП рассматривался ацетаминофен [14]. Опубликованные на протяжении последних лет результаты ряда метаанализов и систематизированных обзоров, которые изучали эффективность и переносимость лекарственных средств, назначаемых при лечении пациентов с суставно-мышечными болевыми синдромами, в частности ДП, констатируют факт относительно невысокой эффективности ацетаминофена при различных формах остеоартрита и отмечают достаточно высокий риск развития нежелательных побочных эффектов, ассоциированный с его применением [15]. Из них наиболее значимым является риск гепатотоксичности, в особенности у пациентов с предшествующим поражением печени. Результаты Кокрановского обзора показали, что эффективность ацетаминофена у пациентов с ДП существенным образом не отличается от таковой при назначении плацебо [16]. По мнению авторов, применение препарата значимым образом не влияет ни на качество жизни больных, ни на ряд других показателей, связанных с имеющимся болевым синдромом (уровень повседневной активности, выраженность диссомнических нарушений и др.).

В последние годы возобновился интерес к применению метамизола для терапии острых болевых синдромов, в том числе и ДП. Его использование в клинической практике было ограничено мнением о существенной токсичности. Опубликованный в 2016 г. метаанализ ряда масштабных клинических исследований, изучавших результаты применения метамизола в условиях реальной клинической практики, продемонстрировал наличие у него мощного противоболевого эффекта, превосходящего таковой у значительного числа нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), хорошей переносимости и достаточной безопасности [17]. К несомненным преимуществам метамизола следует отнести низкий риск развития ulcerогенного и нефротоксического эффектов, хотя его применение может быть ассоциировано с риском возникновения поражения органов кроветворения, в первую очередь у пациентов с ранее не выявленной патологией.

Наиболее часто для лечения больных с ДП назначаются НПВП, использование которых у большинства пациентов надежно купирует болевой синдром, хотя и не влияет существенно образом на риск развития хронического болевого синдрома и последующее течение заболевания. Наиболее выраженный эффект от применения НПВП наблюдается у пациентов с локальной ДП, носящей преимущественно ноцицептивный характер, тогда как на выраженность корешкового болевого синдрома их назначение влияет в значительно меньшей степени. Следует принимать во внимание, что применение НПВП ассоциировано с риском развития нежелательных побочных эффектов. Вероятность их возникновения возрастает у лиц старших возрастных групп, пациентов с коморбидными состояниями, у больных, нуждающихся в одновременном использовании нескольких лекарственных препаратов [18].

Хорошо известно, что применение неселективных ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ) 1-го типа связано с увеличением риска поражения слизистой оболочки желудка и тонкого кишечника. Риск возникновения гастроинтестинальных осложнений повышен у пациентов, перенесших

заболевания желудочно-кишечного тракта, нуждающихся в одновременном применении НПВП и глюкокортикоидов, ацетилсалициловой кислоты, антикоагулянтов. Факторами риска желудочно-кишечных кровотечений являются женский пол, курение, злоупотребление алкоголем, инфицированность *Helicobacter pylori*. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 обладают значительно меньшим риском ulcerогенного эффекта [19]. На протяжении последних полутора десятилетий существовала точка зрения о том, что применение представителей данной группы препаратов характеризуется существенным повышением риска развития кардиоваскулярных осложнений. Ситуация изменилась после публикации результатов масштабного исследования PRECISION, в которое были включены более 24 тыс. пациентов, которые на протяжении полутора и более лет принимали цефекоксиб, напроксен или ибупрофен [20]. Было установлено, что частота сердечно-сосудистых катастроф (нефатальные инфаркт миокарда и инсульт, летальный исход) значимым образом не отличалась при приеме 3 препаратов. Результаты исследования продемонстрировали отсутствие специфического для всего класса ингибиторов ЦОГ-2 повышения кардиоваскулярного риска, однако проблема осложнений, возникающих вследствие приема НПВП пациентами с ДП, по-прежнему остается значимой. Многочисленные данные свидетельствуют о связанном с их применением риске поражения миокарда, печени, почек, других органов и систем организма [21, 22].

Непростую проблему представляют собой попытки ряда пациентов выбирать лекарственные препараты, режим их приема и комбинации самостоятельно, ориентируясь исключительно на информацию, полученную не от медицинского персонала, а от знакомых и родственников, из средств массовой информации, выбор, основанный на субъективном предпочтении, но не на реальной оценке клинической ситуации (последнее невозможно вследствие отсутствия медицинской подготовки у большинства лиц). Это создает условия для возникновения реальной угрозы здоровью и даже жизни больного, в частности при применении неадекватных дозировок или комбинаций препаратов, необоснованно длительных курсах терапии, приеме препаратов в «профилактических», по мнению больного, целях.

Таким образом, вполне очевидной представляется необходимость поиска путей обеспечения не только эффективности лечения больных с ДП, но и контроля риска развития побочных эффектов лечения. Одним из перспективных направлений считается использование принципов комбинированной терапии, использующей взаимодополняющие эффекты различных препаратов и/или нелекарственных способов терапии. Для обеспечения преимущественно локального действия лекарственных препаратов и уменьшения лекарственной нагрузки на организм широко используется местная доставка препаратов непосредственно в область поражения. Так, на сегодняшний день в клинической практике в различных областях медицины применяются лекарственные формы для локального трансдермального введения (ЛЛТВ) опиоидов, препаратов для купирования нейропатического болевого синдрома (противоэпилептические средства, антидепрессанты), противодементных средств и пр. Широкое распространение получили ЛЛТВ НПВП (диклофенак, ибупрофен, кетопрофен) [23].

Основным принципом применения ЛЛТВ является создание высокой концентрации препарата непосредственно под местом его нанесения при относительно незначительном системном воздействии. Экспериментальные и клинические исследования продемонстрировали возможность создания терапевтической концентрации препарата в тканях, реализацию его обезболивающего и противос-

палительного эффектов [24]. В связи с этим необходимо отметить, что применение ЛЛТВ с НПВП обеспечивает не только устранение боли, но и угнетение локального хронического воспалительного процесса, оказывая тем самым влияние на течение заболевания. Степень поступления лекарственного препарата в ткани, а соответственно, и клинический эффект определяются как особенностями самого препарата (размер молекулы, ее липофильность и пр.), так и свойствами вещества, обеспечивающего его проникновение в ткани.

Опубликованы результаты значительного количества клинических исследований, посвященных изучению возможности применения НПВП в виде мазей, кремов и гелей при различных формах суставно-мышечной патологии, в том числе обусловленных травмой, остеоартритом и др. Один из наиболее широко применяемых ЛЛТВ с НПВП – Вольтарен® Эмульгель® 2%, на сегодняшний день доступный в виде 2% лекарственной формы. Преимуществами геля являются высокая способность проникать через неповрежденные кожные покровы, что достигается наличием в составе геля специальных молекул-проводников, а также его гигиеничность, обусловленная тем, что гели готовятся на основе легкоплавких соединений, быстро высыхающих, их остатки легко удаляются с кожи в отличие от мазей, традиционно приготавливаемых на основе тугоплавких парафинов.

В условиях реальной клинической практики убедительно продемонстрирована эффективность таких препаратов при лечении пациентов с остеоартритом коленных суставов [25, 26]. Результаты исследований показали, что применение геля с диклофенаком оказалось достоверно более эффективным по сравнению с нанесением на кожу только геля без лекарственного препарата. Использование геля с лекарственным препаратом обеспечивало более полное купирование болевого синдрома наряду с расширением функциональных возможностей пациента. Полученные результаты позволяют рассматривать назначение геля с диклофенаком в качестве эффективного средства стартовой терапии острой локальной боли, обусловленной остеоартритом. Максимальное преимущество от его применения могут получить пожилые больные и полиморбидные пациенты с высоким риском осложнений терапии.

Опубликованы результаты систематизированных обзоров, посвященных анализу имеющихся сведений об эффективности и безопасности ЛЛТВ, которые содержат НПВП, в том числе диклофенак при лечении пациентов с суставно-мышечными болевыми синдромами [27]. Всего проанализированы данные более 30 рандомизированных клинических исследований, в которых приняли участие около 8 тыс. пациентов. Значительная часть исследований эффективности ЛЛТВ форм НПВП были выполнены достаточно давно, и методология их проведения не вполне отвечает современным требованиям к исследованиям такого рода, в этой связи полученные результаты не могли быть включены в современные систематизированные обзоры. В частности, это касается ряда наблюдательных исследований, посвященных изучению возможности применения ЛЛТВ ибупрофена. В указанных систематизированных обзорах отмечена эффективность ЛЛТВ у пациентов со скелетно-мышечными болевыми синдромами. Эффективность такого рода лечения (уменьшение интенсивности боли на 50% по визуальной аналоговой шкале), проводимого на протяжении 6–12 нед, существенным образом не отличалась от таковой, наблюдавшейся при пероральном приеме препаратов, и достоверно превышала эффективность плацебо. Применение ЛЛТВ оказалось достоверно более безопасным по сравнению с использованием других способов введения препаратов в организм, при этом в первую очередь име-

ло место значительно меньшее число гастроинтестинальных осложнений. Частота локальных побочных эффектов (гиперемия, зуд, отечность в месте нанесения препарата) существенно не отличалась от таковой при использовании плацебо.

Последующий метаанализ показал преимущество геля диклофенака по сравнению с большинством других НПВП в виде ЛЛТВ [28]. Максимальный эффект наблюдается у пациентов с острым болевым синдромом различной локализации, относительно менее убедительными оказались данные о способности ЛЛТВ купировать или уменьшать выраженность хронического болевого синдрома (длительность более 12 нед). Авторы отмечают, что гель с диклофенаком характеризуется низкими значениями показателя NNT (число больных, которых нужно пролечить, чтобы у одного добиться положительного эффекта), а это свидетельствует о том, что большинство больных, получающих данное лечение, положительным образом реагируют на него.

Продемонстрирована эффективность геля с диклофенаком и у больных с дегенеративным поражением связочного аппарата, в частности ахиллова сухожилия [29]. Диклофенак показал несомненное преимущество перед плацебо – имело место более полное и раннее купирование как спонтанной боли, так и боли при нагрузке на сухожилие, причем различия носили достоверный характер. Практический интерес представляют данные о противоболевой эффективности геля с диклофенаком, применяемого у пациентов с флебитами, обусловленными установкой внутривенного катетера [30]. Купирование ноцицептивной боли, обусловленной локальным воспалительным процессом, представляет собой убедительное доказательство целесообразности применения препарата для лечения пациентов с локальными дегенеративно-воспалительными заболеваниями различной локализации.

Таким образом, локальное применение НПВП, в частности Вольтарен® Эмульгель® 2%, в настоящее время считается обоснованной альтернативой системному введению препаратов у пациентов с острым болевым синдромом [31]. Такое лечение оказывается эффективным не только у пациентов с локальной травмой, остеоартритом, но и с сочетанным болевым синдромом, характеризующимся сочетанием признаков как ноцицептивной, так и нейропатической боли (при ДП). В каждой конкретной клинической ситуации осуществляется выбор необходимой комбинации препаратов, и целью применения ЛЛТВ НПВП являются снижение суммарной дозы системного введения препаратов и повышение эффективности терапии. Применение трансдермальных форм НПВП (гель, крем, пластырь), в частности диклофенака, оказывается значительно безопаснее других форм введения препарата, что делает обоснованным его использование пациентами с сопутствующими заболеваниями почек, печени, высоким кардиоваскулярным и гастроинтестинальным рисками. В настоящее время трансдермальные лекарственные средства, содержащие НПВП, широко используются для лечения пациентов с остеоартритом и другими суставно-мышечными синдромами, в частности с ДП.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

- Hoy D, March L, Brooks P. The global burden of low back pain: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73 (6): 968–74.
- Dagenais S, Caro J, Haldeman S. A systematic review of low back pain cost of illness studies in the United States and internationally. *Spine J* 2008; 8 (1): 8–20.

- Sivasubramanian V, Patel H, Ozdemir B et al. Trends in hospital admissions and surgical procedures for degenerative lumbar spine disease in England: a 15-year time series study. *BMJ Open* 2015; 5: e009011. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-009011
- Montgomery W, Sato M, Nagasaka Y, Vietri J. The economic and humanistic costs of chronic lower back pain in Japan. *Clin Econom Outcom Res* 2017; 9 361–71.
- Sadosky A, DiBonaventura M, Cappelleri J et al. The association between lower back pain and health status, work productivity, and health care resource use in Japan. *J Pain Res* 2015; 8: 119–30.
- Vos T, Flaxman A, Naghavi M et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2163–96.
- Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. и др. Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018; 10 (2): 4–11. [Parfenov V.A., Iakhno N.N., Kukushkin M.L. et al. Ostraya nespetsificheskaya (skeletno-myshechnaya) poiasnichnaya bol'. Rekomendatsii Rossiiskogo obshchestva po izucheniiu boli (ROIB). *Nevrologiia, neiropsikhiatriia, psikhosomatika*. 2018; 10 (2): 4–11 (in Russian).]
- Wong J, Cote P, Sutton D et al. Clinical practice guidelines for the noninvasive management of low back pain: A systematic review by the Ontario Protocol for Traffic Injury Management (OPTIMA) Collaboration. *Eur J Pain* 2017; 21 (2): 201–16. DOI: 10.1002/ejp.931
- Баранцевич Е.Р., Андреев В. Возможности лечения хронической боли при пояснично-крестцовой радикулопатии. *Врач*. 2012; 11: 13–9. [Barantsevich E.R., Andreev V. Vozmozhnosti lecheniia khronicheskoi boli pri poiasnichno-krestcovoii radikulopatii. *Vrach*. 2012; 11: 13–9 (in Russian).]
- Барулин А.Е., Курушина О.В., Пучков А.Е. Комплексное лечение острой неспецифической боли в нижней части спины. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014; 6 (3): 38–42. DOI: 10.14412/2074-2711-2014-3-38-42 [Barulin A.E., Kurushina O.V., Puchkov A.E. Kompleksnoe lechenie ostroi nespetsificheskoi boli v nizhnei chasti spiny. *Nevrologiia, neiropsikhiatriia, psikhosomatika*. 2014; 6 (3): 38–42. DOI: 10.14412/2074-2711-2014-3-38-42 (in Russian).]
- Cherkin DC, Herman PM. Cognitive and Mind-Body Therapies for Chronic Low Back Pain and Neck Pain Effectiveness and Value. *JAMA Intern Med* 2018; 178 (4): 556–7. DOI: 10.1001/jamainternmed.2018.0113
- Есин Р.Г., Есин О.Р., Ахмадеева Г.Д., Салихова Г.В. Боль в спине. Казань: Казанский полиграфкомбинат, 2010. [Esin R.G., Esin O.R., Akhmadeeva G.D., Salikhova G.V. Bol' v spine. Kazan': Kazanskii poligrafkombinat, 2010 (in Russian).]
- Камчатнов П.Р. Повышение эффективности и безопасности лечения пациентов с поясничной болью. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2016; 116 (10): 28–33. DOI: 10.17116/jnevro201611610128-33 [Kamchatnov P.R. Povyshenie effektivnosti i bezopasnosti lecheniia patsientov s poiasnichnoi bol'iu. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S.Korsakova*. 2016; 116 (10): 28–33. DOI: 10.17116/jnevro201611610128-33 (in Russian).]
- Chou R, Qaseem A, Snow V et al. Diagnosis and Treatment of Low Back Pain: A Joint Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann Intern Med* 2007; 147: 478–91.
- Roberts E, Nunes V, Buckner S et al. Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 552–9. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206914
- Saragiotto B, Machado G, Ferreira M et al. Paracetamol for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 6: CD012230. DOI: 10.1002/14651858.CD012230
- Kötter T, da Costa B, Fässler M et al. Metamizole-Associated Adverse Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2015; 10 (4): e0122918. DOI: 10.1371/journal.pone.0122918
- Jiménez-Ávila JM, Rubio-Flores EN, González-Cisneros A et al. Guidelines on the application of the clinical practice guideline on low back pain. *Cir Cir* 2019; 86 (1): 24–32. DOI: 10.24875/CIRUE.M18000004
- Yang M, Wang H-T, Zhao M et al. Network Meta-Analysis Comparing Relatively Selective COX-2 Inhibitors Versus Coxibs for the Prevention of NSAID-Induced Gastrointestinal Injury. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94 (40): P15–12576. DOI: 10.1097/MD.0000000000001592
- Nissen S, Yeomans N, Solomon D et al. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *N Engl J Med* 2016; 375 (26): 2519–29. DOI: 10.1056/NEJMoa1611593
- Arfe A, Scotti L, Varas-Lorenzo C et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ* 2016; 354: i4857. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i4857>
- Moore N, Pollack C, Butkerait P. Adverse drug reactions and drug–drug interactions with over-the-counter NSAIDs. *Ther Clin Risk Manag* 2015; 11: 1061–75. DOI: 10.2147/TCRM.S79135
- Trimble J, Light B. Effect of Penetration Enhancers on the Percutaneous Delivery of Pain Management Actives. *Int J Pharm Compd* 2016; 20 (3): 250–6.
- Altman R, Barkin R. Topical therapy for osteoarthritis: clinical and pharmacologic perspectives. *Postgrad Med* 2009; 121 (2): 139–47.

25. Rother M, Conaghan P. A randomized, double-blind, phase III trial in moderate osteoarthritis knee pain comparing topical ketoprofen gel with ketoprofen-free gel. *J Rheumatol* 2013; 40 (10): 1742–8. DOI: 10.3899/jrheum.130192
26. Rodriguez-Merchan E. Topical therapies for knee osteoarthritis. *Postgrad Med* 2018; 130 (7): 607–12. DOI: 10.1080/00325481.2018.1505182
27. Derry S, Wiffen P, Kalso et al. Topical analgesics for acute and chronic pain in adults – an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 5: CD008609. DOI: 10.1002/14651858.CD008609.pub2
28. Derry S, Conaghan P, Da Silva J. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 4: CD007400. DOI: 10.1002/14651858.CD007400.pub3
29. Bussin E, Cairns B, Bovard J, Scott A. Randomised controlled trial evaluating the short-term analgesic effect of topical diclofenac on chronic Achilles tendon pain: a pilot study. *BMJ Open*. 2017; 7 (4): e015126. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-015126
30. Babaieasl F, Yarandi H, Saeidzadeh S, Kheradmand M. Comparison of EMLA and Diclofenac on Reduction of Pain and Phlebitis Caused by Peripheral IV Catheter: A Randomized-Controlled Trial Study. *Home Healthc Now* 2019; 37 (1): 17–22. DOI: 10.1097/NHH.0000000000000704
31. McCarberg B, D'Arcy Y. Options in topical therapies in the management of patients with acute pain. *Postgrad Med* 2013; 125 (4 Suppl. 1): 19–24. DOI: 10.1080/00325481.2013.1110567011

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Камчатнов Павел Рудольфович – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии и нейрохирургии с курсом фак-та усовершенствования врачей лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: pavkam7@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6747-3476>

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

Шурыгин Сергей Николаевич – зам. глав. врача по хирургии ГБУЗ «ГКБ им. В.М.Буянова»

Pavel R. Kamchatnov – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: pavkam7@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6747-3476>

Aleksandr V. Chugunov – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Pirogov Russian National Research Medical University

Sergei N. Shurygin – deputy Head physician, V.M.Buyanov Moscow City Clinical Hospital

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.03.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.04.2019

Современная концепция применения инъекционных вальпроатов при эпилептическом статусе

О.Л.Бадалян^{✉1}, А.А.Савенков²

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

²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. М.Е.Жадкевича» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

[✉]epileptolog@mail.ru

Аннотация

Комиссия по классификации и терминологии Международной противоэпилептической лиги определяет эпилептический статус (ЭС) как состояние, которое подразумевает длительный эпилептический приступ или серию приступов длительностью более 30 мин без восстановления базисных неврологических функций в интериктальный период. Он считается одним из наиболее опасных, жизнеугрожающих urgentных состояний. Фактором, определяющим прогноз, являются этиология ЭС, своевременность и адекватность проводимых терапевтических мероприятий. Наиболее частой причиной развития ЭС при ранее выявленной эпилепсии является снижение концентрации противоэпилептических препаратов в плазме крови вследствие плохой комплаентности. Фармакотерапия ЭС – одна из наиболее актуальных проблем неотложной неврологии. Успешное лечение ЭС предполагает использование максимально эффективных схем терапии в предельно сжатые сроки с минимумом побочных эффектов. Наряду с традиционно используемыми препаратами (бензодиазепины, гидантоины, барбитураты) для купирования судорожного ЭС могут успешно применяться инъекционные формы вальпроата (Конвулекс®), что подтверждается многочисленными зарубежными и отечественными клиническими исследованиями. В случаях симптоматического ЭС, при острых поражениях головного мозга и коме, бессудорожных формах ЭС, а также в ситуациях, связанных с риском угнетения кардиореспираторных функций, применяются инъекционные формы вальпроата.

Ключевые слова: эпилептический статус, Конвулекс.

Для цитирования: Бадалян О.Л., Савенков А.А. Современная концепция применения инъекционных вальпроатов (Конвулекс) при эпилептическом статусе. Consilium Medicum. 2019; 21 (2): 97–100. DOI: 10.26442/20751753.2019.2.190316

Review

Modern approach to intravenous valproate use in epileptic status treatment

Oganes L. Badalyan^{✉1}, Aleksei A. Savenkov²

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

²M.E.Zhadkevich City Clinical Hospital, Moscow, Russia

[✉]epileptolog@mail.ru

Abstract

Commission on classification and terminology of International League Against Epilepsy defines epileptic status (ES) as a condition that implies a continuous seizure or a series of seizure lasting more than 30 minutes without full recovery of neurological functions in interictal period. It is considered one of the most dangerous life-threatening emergency conditions. ES etiology, timing and adequacy of therapeutic intervention are the main factors that define prognosis. The most frequent cause of ES development in a patient with previously diagnosed epilepsy is a decrease of antiepileptic medication concentration in serum associated with low compliance. ES pharmacotherapy is one of the most challenging issues in acute neurology. ES successful treatment includes the use of the most effective treatment regimen in as short a time as possible with minimal adverse effects. Along with traditionally used medications (benzodiazepines, hydantoins, barbiturates) for convulsive ES treatment injectable forms of valproate (Convulex®) can also be used that is supported by numerous foreign and Russian clinical studies. In a case of symptomatic ES after acute brain injury and coma, non-convulsive ES, and in cases associated with risk of cardiorespiratory function suppression, injectable forms of valproate are used.

Key words: epileptic status, Convulex.

For citation: Badalyan O.L., Savenkov A.A. Modern conception of usage of injectable valproates in status epilepticus. Consilium Medicum. 2019; 21 (2): 97–100. DOI: 10.26442/20751753.2019.2.190316

Эпилептический статус: дефиниция, эпидемиология, этиология

Классическое определение эпилептического статуса (ЭС) было дано L.Clark и T.Prout еще в 1905 г.: «Status epilepticus – состояние, при котором припадки проявляются с такой частотой, что кома и истощение постоянны между припадками». Комиссия по классификации и терминологии Международной противоэпилептической лиги определяет ЭС как состояние, которое подразумевает длительный эпилептический приступ или серию приступов длительностью более 30 мин без восстановления базисных неврологических функций в интериктальный период, т.е. следующий припадок наступает тогда, когда еще остаются нарушения, вызванные предыдущим приступом, в первую очередь подавление сознания. Американское общество эпилепсии (American Epilepsy Society) трактует ЭС как длящуюся 5 мин или более электрографическую активность и/или повторяющуюся судорожную активность без восстановления между приступами [1–5].

ЭС считается одним из наиболее опасных, жизнеугрожающих urgentных состояний, требует безотлагательной медицинской помощи и зачастую свидетельствует о катастрофическом течении эпилепсии. Распространенность среди взрослых в США и западноевропейских странах составляет

10–20 на 100 тыс. жителей, среди детей – 40–41 на 100 тыс. с максимальной частотой у младенцев – 135–156 случаев на 100 тыс. населения [5].

По клиническому течению принято различать компенсированную и резистентную (рефрактерную) формы ЭС. При компенсированных формах после купирования эпилептических припадков восстанавливается сознание и регрессируют респираторные, циркуляторные и метаболические нарушения. Декомпенсированная форма ЭС характеризуется резистентностью к терапии, углублением коматозного состояния, дыхательных и циркуляторных нарушений [6].

Смертность при отсутствии специализированной медицинской помощи составляет до 50%, при ее наличии – 5–12%. По данным D.Lowrence и соавт. (2001 г.), летальные исходы при ЭС у детей до года составляют 17,8%, а у детей до полугода – 24%.

Фактор, определяющий прогноз, в первую очередь – этиология ЭС, которая может рассматриваться как проявление собственно эпилепсии (40% случаев) либо возникать из-за другой острой патологии головного мозга (60% случаев). В этих ситуациях успех зависит от течения основного заболевания, хотя очевидно, что ЭС значительно ухудшает шансы на выживание. Возможно развитие ЭС и как дебюта эпилепсии [1–4].

Наиболее частой причиной развития ЭС при ранее выявленной эпилепсии считается снижение концентрации противоэпилептических препаратов (ПЭП) в плазме крови вследствие плохой комплаентности. У детей причиной симптоматического ЭС чаще всего являются инфекционные поражения головного мозга и его оболочек, аномалии развития центральной нервной системы, нейродегенеративные заболевания, метаболические нарушения, гипоксически-ишемические энцефалопатии [3].

Крайне опасным является продолжительный ЭС генерализованных тонико-клонических приступов, который может привести к необратимым структурным изменениям в коре головного мозга.

Также очевидно, что прогноз ЭС зависит от своевременности и адекватности проводимых терапевтических мероприятий. Весомый вклад в этой области был сделан в СССР в конце 1960-х годов. Была разработана стратегия ургентной терапии ЭС, которая позволила снизить летальность почти в 3 раза [1–3].

По данным профессора В.А.Карлова, летальность среди больных с судорожным ЭС, лечившихся в больницах Москвы без реанимационных отделений, составила 19%, тогда как при госпитализации в реанимационные отделения – лишь 6%.

Нейрофизиология

По авторитетному мнению В.А.Карлова, более 50 лет занимающегося данной проблемой, ЭС характеризуется глубокой депрессией системы противоэпилептической защиты с сохранением возможности только активного подавления каждого эпилептического припадка, но не предупреждения следующего, а также тотальной несостоятельностью системы противоэпилептической защиты с прекращением каждого припадка пассивным способом, т.е. в связи с истощением энергетических ресурсов [1–4].

Фармакотерапия

Успешное лечение ЭС предполагает использование максимально эффективных схем терапии в предельно сжатые сроки с минимумом побочных эффектов. Тактика ведения зависит от периода ЭС. На начальных этапах, в раннем периоде ЭС (0–30 мин), обычно применяют быстродействующие препараты, а на более поздних – лекарства, не обладающие накопительными свойствами.

Согласно международным рекомендациям производные бензодиазепинов являются препаратами выбора при ЭС, однако их эффективность составляет только примерно 1/2 случаев. Бензодиазепины отличаются быстрым действием, но считаются высоколипофильными и способными к кумуляции [7].

В период установившегося ЭС (30–90 мин) применяются инъекционные формы ПЭП, при рефрактерном ЭС (более 90 мин) – препараты общей анестезии.

При ЭС у взрослых в качестве препарата выбора используется лоразепам (4–8 мг) или диазепам (10 мг) внутривенно с последующим внутривенным введением фенитоина из расчета 18 мг/кг массы тела. При возобновлении приступов через 10 мин после первой инъекции рекомендовано повторное внутривенное введение 4–8 мг лоразепама или 10 мг диазепама.

По обобщенным данным, 20–30% ЭС являются бензодиазепинорезистентными. Наряду с резистентностью отдельную проблему представляют приступы с апноэ и брадикардией, которые могут быть результатом действия бензодиазепинов.

ПЭП для лечения ЭС должны соответствовать следующим критериям:

- простота применения (по возможности внутривенно);
- быстрый и стойкий противоэпилептический эффект;
- минимум кардиореспираторных и других побочных явлений;

- отсутствие лекарственных взаимодействий;
- удобство перехода на пероральные формы.

Применение вальпроевой кислоты в лечении эпилепсии

Противоэпилептический эффект вальпроевой кислоты и ее солей известен медицинской науке с 1963 г. Эти препараты ингибируют фермент ГАМК-трансферазу и повышают синтез и высвобождение γ -аминомасляной кислоты, а также блокируют вольтажзависимые ионные каналы [8].

Вальпроаты и на сегодняшний день остаются одними из наиболее часто назначаемых препаратов для лечения эпилепсии. Солидным международным наблюдательным исследованием J.Jedrzejczak и соавт. (2008 г.) с участием 1989 больных было установлено, что при некоторых формах эпилепсии вальпроаты являются препаратами практически единственного или преимущественного выбора, поскольку другие ПЭП могут аггравировать припадки или усугублять когнитивные и психические нарушения.

Международный опыт применения инъекционных вальпроатов при ЭС

С 1996 г. в США Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств (Food and Drug Administration, FDA) разрешило применение инъекционных форм вальпроатов в ситуациях, когда другие пути их введения затруднительны.

Приоритет применения вальпроатов при ЭС, резистентном к бензодиазепинам, барбитурату и фенитоину, принадлежит С.Hovinga [9].

В 2006 г. J.Larch и E.Trinka был опубликован обзор мировой научной литературы, посвященный эффективности препарата при различных формах ЭС, в котором проанализировали результаты 20 исследований (13 ретроспективных и 7 проспективных) с участием 553 пациентов (взрослых и детей). По сводным данным купирование эпилептических припадков в первые 20 мин после введения вальпроата достигалось у 2/3 больных.

В настоящее время инъекционные формы вальпроата с успехом применяются по всему миру.

Российские данные по использованию инъекционных вальпроатов при ЭС

С 2006 г. в нашей стране зарегистрирована инъекционная форма вальпроата – Конвулекс® (Gerot Pharmazeutika, Австрия). Ампулы содержат готовый к применению раствор для внутривенного введения – 500 мг действующего вещества (вальпроат натрия) в 5 мл раствора.

Пальма первенства в отечественных исследованиях по применению инъекционных форм вальпроатов принадлежит В.А.Карлову (2001 г.) [10]. В.А.Карлов продемонстрировал следующие неоспоримые достоинства вальпроатов для внутривенного введения:

- 1) не угнетают дыхание и сердечную деятельность;
- 2) отсутствие седативных свойств и возможность избежать интубации больного;
- 3) быстрое (3–5 мин) достижение необходимой терапевтической концентрации в плазме крови;
- 4) высокая эффективность (80–90%), в том числе при неэффективности диазепама и фенитоина;
- 5) отсутствие рецидива приступов в течение 24 ч.

В связи с изложенным В.А.Карлов (2009 г.) рекомендовал модифицировать отечественный протокол терапии ЭС согласно последним Европейским стандартам с назначением на II стадии развернутого ЭС вальпроата (Конвулекс®) в виде внутривенной инфузии в дозе 25 мг/кг со скоростью введения 3–6 мг/кг/мин. В случаях симптоматического ЭС при острых поражениях головного мозга и у пациентов в коме лечение следует начинать непосредственно с внутривенного введения вальпроата (Конвулекса). Средние суточные дозы Конвулекса для взрослых составляют 20 мг/кг,

для подростков – 25 мг/кг, для детей – 30 мг/кг. Лечение можно начать с введения ударной дозы вальпроата струйно, а затем перейти на капельное введение или же с внутривенного капельного введения до достижения максимальной суточной дозы. При этом для быстрого повышения дозы (для купирования ЭС, серийных судорог) Конвулекс® вводится внутривенно струйно в течение 5 мин из расчета 15 мг/кг. Через 30 мин после струйного введения следует начать внутривенную инфузию Конвулекса из расчета 1 мг/кг/ч. Для этого содержимое 1 ампулы 500 мг разводят в 500 мл 0,9% натрия хлорида или 5% раствора декстрозы.

Как отмечалось ранее, большую проблему представляют бензодиазепинорезистентные ЭС, особенно в детском возрасте. По данным А.А.Холина и соавт., среди 267 детей с развитием ЭС у 73 (27%) применение бензодиазепинов было неэффективным, и рациональной альтернативой явилось применение Конвулекса. Особый интерес представляет клинический опыт применения Конвулекса у детей с самой тяжелой формой эпилепсии – мигрирующим мультифокальным ЭС при злокачественных парциальных приступах младенчества. Была показана существенная положительная динамика в виде снижения частоты статусных приступов, в целом более 75% [9].

По результатам международных и отечественных исследований была доказана высокая эффективность и хорошая переносимость инъекционных форм вальпроата (Конвулекс®), что определяет широкое применение данного ПЭП в клинической практике.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литературы/References

- Карлов В.А. Эпилептический статус. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. М.: Медицина, 2010; с. 483–511.
[Karlov V.A. Epilepticheskii status. Epilepsiia u detei i vzroslykh, zhenshchin i muzhchin. Moscow: Meditsina, 2010; s. 483–511 (in Russian).]
- Карлов В.А., Андреева О.В. Современные представления об эпилептическом статусе и возможности терапии с использованием инъекционной формы вальпроата (Конвулекса). Журн. неврологии и психиатрии. 2010; 11: 7–11.

[Karlov V.A., Andreeva O.V. Sovremennye predstavleniia ob epilepticheskom statuse i vozmozhnosti terapii s ispol'zovaniem in'ektsionnoi formy val'proata (Konvuleks). Zhurn. neurologii i psikhiiatrii. 2010; 11: 7–11 (in Russian).]

- Лебедева А.В., Карлов В.А., Сидоров А.М. и др. Опыт применения инъекционной формы вальпроевой кислоты (конвулекс) у больных с серийными эпилептическими приступами и эпилептическим статусом на догоспитальном этапе. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012; 4 (1S): 53–9.
[Lebedeva A.V., Karlov V.A., Sidorov A.M. et al. Opyt primeneniia in'ektsionnoi formy val'proevoi kisloty (konvuleks) u bol'nykh s seriynymi epilepticheskimi pristupami i epilepticheskim statusom na dogospital'nom etape. Nevrologiia, neiropsikhiatriia, psikhosomatika. 2012; 4 (1S): 53–9 (in Russian).]
- Лебедева А.В., Хомутов В.Е. и др. Неконвульсивные приступы и неконвульсивный эпилептический статус. Новые возможности терапии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2012; 4 (2): 28–33.
[Lebedeva A.V., Khomutov V.E. et al. Nekonvulsivnye pristupy i nekonvulsivnyi epilepticheskii status. Novye vozmozhnosti terapii. Epilepsiia i parokszizmal'nye sostoiianiia. 2012; 4 (2): 28–33 (in Russian).]
- DeLorenzo RJ, Hauser WA., Towne AR et al. A prospectiv, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. Neurology 1996; 46: 1029–35.
- Федин А.И. Применение вальпроевой кислоты при эпилептическом статусе. Клин. фармакология. 2011.
[Fedin A.I. Primenenie val'proevoi kisloty pri epilepticheskom statuse. Klin. farmakologiya. 2011 (in Russian).]
- The drug treatment of status epilepticus in Europe: consensus document from workshop at first London Colloquium on Status Epilepticus.
- Бадалян О.Л., Бурд С.Г., Авакян Г.Н. и др. Сравнительная оценка эффективности и безопасности производных вальпроевой кислоты: опыт применения. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014; 6 (2): 39–44.
[Badalian O.L., Burd S.G., Avakian G.N. et al. Sravnitel'naia otsenka effektivnosti i bezopasnosti proizvodnykh val'proevoi kisloty: opyt primeneniia. Epilepsiia i parokszizmal'nye sostoiianiia. 2014; 6 (2): 39–44 (in Russian).]
- Холин А.А., Ильина Е.С. и др. Злокачественные мигрирующие приступы младенчества. Опыт применения инъекционной формы конвулекса при младенческом эпилептическом статусе (наблюдение из практики). Журн. неврологии и психиатрии. 2010; 110 (2): 5–12.
[Kholin A.A., Il'ina E.S. et al. Zlokachestvennye migriruiushchie pristupy mladenchestva. Opyt primeneniia in'ektsionnoi formy konvuleksa pri mladencheskom epilepticheskom statuse (nabludenie iz praktiki). Zhurn. neurologii i psikhiiatrii. 2010; 110 (2): 5–12 (in Russian).]
- Карлов В.А., Андреева О.В. Применение инъекционного депакина при лечении эпилептического статуса. Рус. мед. журн. 2001; 20 (9): 889–93.
[Karlov V.A., Andreeva O.V. Primenenie in'ektsionnogo depakina pri lechenii epilepticheskogo statusa. Rus. med. zhurn. 2001; 20 (9): 889–93 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Бадалян Оганес Леонович – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: epileptolog@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6733-0491>

Савенков Алексей Анатольевич – канд. мед. наук, зав. межкрупным отделением пароксизмальных состояний №1 ГБУЗ «ГКБ им. М.Е.Жадкевича». ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9452-227X>

Oganis L. Badalyan – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: epileptolog@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6733-0491>

Aleksei A. Savenkov – Cand. Sci. (Med.), M.E.Zhadkevich City Clinical Hospital. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9452-227X>

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.03.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.04.2019

Хронические цереброваскулярные заболевания: возможности терапии

П.Р.Камчатнов^{✉1}, А.В.Чугунов¹, З.Х.Осмаева², Д.П.Минаев¹

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

²ФГБОУ ВО «Чеченский государственный университет», Грозный, Россия

[✉]pavkam7@gmail.com

Аннотация

Хронические цереброваскулярные заболевания (ХЦВЗ) – гетерогенная по механизмам возникновения группа синдромов, обусловленных стойким дефицитом кровоснабжения мозгового вещества, последствиями перенесенных острых нарушений мозгового кровообращения и их комбинацией. Формирование ХЦВЗ обусловлено вовлечением в патологический процесс сосудов, в первую очередь малого калибра, в значительной степени – нарушениями микроциркуляции и системной гемодинамики. Ключевыми принципами лечения пациентов с ХЦВЗ являются устранение факторов сердечно-сосудистого риска, при наличии соответствующих показаний – назначение антитромбоцитарных и антигипертензивных препаратов, статинов, контроль гликемии. Существенное направление при лечении таких пациентов – применение препаратов, обладающих способностью повышать мозговой кровоток. Важным эффектом их применения является не сама по себе вазодилатация, а повышение чувствительности сосудистой стенки к естественным регуляторам просвета сосуда. В связи с этим представляется вполне уместным использование термина «вазоактивные препараты». Одним из представителей таких лекарственных средств является Вазонит® (пентоксифиллин) – производное метилксантина. Рассмотрены данные о клинических эффектах препарата, вероятные механизмы его действия, возможность применения у пациентов с ХЦВЗ.

Ключевые слова: дисциркуляторная энцефалопатия, хроническая ишемия головного мозга, тонус сосудов, микроциркуляция, сосудистое сопротивление, пентоксифиллин, Вазонит.

Для цитирования: Камчатнов П.Р., Чугунов А.В., Осмаева З.Х., Минаев Д.П. Хронические цереброваскулярные заболевания: возможности терапии. Consilium Medicum. 2019; 21 (2): 102–107. DOI: 10.26442/20751753.2019.2.190318

Review

Chronic cerebrovascular disorders: the possibilities of treatment

Pavel R. Kamchatnov^{✉1}, Aleksandr V. Chugunov¹, Zareta Kh. Osmaeva², Dmitrii P. Minaev¹

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

²Chechen State University, Grozny, Russia

[✉]pavkam7@gmail.com

Abstract

Chronic cerebrovascular disorders (CCVD) is a group of syndromes with heterogenic development mechanisms associated with a consistent deficit of brain tissue blood supply, consequences of acute cerebrovascular events and its combination. CCVD development is associated with involvement of vessels, primarily small vessels, in pathologic process and to a great extent with microcirculation and systemic hemodynamics disturbance. The key principles of patients with CCVD treatment include control of cardiovascular risk factors – the use of antiplatelet and antihypertensive therapy, statins and glycemic control in the case of appropriate indications. An important aspect in these patients treatment is the use of medications that improve cerebral blood flow. The most important effect of their use is not vasodilatation itself but the increase of vessel wall sensitivity to natural factors that regulate the inner diameter of the vessel. In this respect it appears to be appropriate to use the term “vasoactive medications”. One of these medications is Vasonit® (pentoxifylline) that is a derivative of methylxanthine. The article reviews its clinical effects, possible mechanisms of action and possibilities of use in patients with CCVD.

Key words: discirculatory encephalopathy, chronic cerebral ischemia, vascular tone, microcirculation, vascular resistance, pentoxifylline, Vasonit.

For citation: Kamchatnov P.R., Chugunov A.V., Osmaeva Z.Kh., Minaev D.P. Chronic cerebrovascular disorders: the possibilities of treatment. Consilium Medicum. 2019; 21 (2): 102–107. DOI: 10.26442/20751753.2019.2.190318

Хронические цереброваскулярные заболевания (ХЦВЗ) – частая причина инвалидизации, ассоциированная с повышением риска развития острых расстройств мозгового кровообращения и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. В условиях реальной клинической практики ХЦВЗ, как правило, противопоставляются острым расстройствам мозгового кровообращения. Такое подразделение имеет значительный практический смысл, так как совершенствование современных методов лечения больных с острым инсультом, внедрение в практику эффективных способов восстановления кровотока (тромболитическая терапия, тромбоэкстракция) требуют адекватных алгоритмов оказания медицинской помощи, обеспечивающих возможность своевременного начала лечения пациента в условиях специализированного стационара. С другой стороны, тактика ведения больного с ХЦВЗ требует не столько проведения экстренных мероприятий, сколько настойчивости в реализации мероприятий, обеспечивающих снижение риска возникновения повторных острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК).

Следует, однако, принимать во внимание гетерогенность патоморфологических основ ХЦВЗ. Нередко в их основе лежат перенесенные эпизоды острой церебраль-

ной ишемии или геморрагий. Интересно, что своевременная их клиническая диагностика в значительной степени определяется случайностью – близостью расположения очага поражения к функционально значимым отделам головного мозга. В этой ситуации большой, перенесший ОНМК, развитие которого не сопровождалось острым возникновением неврологического дефицита, в последующем наблюдается по поводу ХЦВЗ. Не вполне точная и своевременная диагностика острого цереброваскулярного эпизода может быть ассоциирована с последующем проведением профилактических мероприятий в неполном объеме, соответственно, риск развития повторных цереброваскулярных катастроф остается высоким.

Опасность такого рода асимптомных (тихих, молчаливых) инфарктов головного мозга заключается в повышенном риске развития симптомного мозгового инсульта. Кроме того, со временем у таких больных наблюдаются формирование и прогрессирование неврологического дефицита, в первую очередь, когнитивных нарушений, а также экстрапирамидных и вестибулярных расстройств [1]. Имеются данные о том, что асимптомно могут протекать не только эпизоды острой ишемии, но и микрокровоиз-

лияния [2]. На протяжении определенного периода времени они могут не проявляться клинически, у больных может выявляться диффузная (мелкоочаговая) неврологическая симптоматика, и для подтверждения наличия цереброваскулярной патологии требуется использование дополнительных методов обследования (нейровизуализация, нейропсихологическое тестирование, отоневрологическое обследование) [3].

Помимо эпизодов острых расстройств мозгового кровообращения у пациентов с ХЦВЗ может наблюдаться и собственно хроническая ишемия головного мозга, приводящая к замедленной гибели мозгового вещества, его прогрессирующей атрофии, развитию признаков лейкоареоза. Следует, однако, отметить, что на сегодняшний день отсутствуют убедительные сведения о том критическом уровне хронической церебральной гипоперфузии и длительности ее воздействия, способных привести к необратимым изменениям мозгового вещества. Существование возможности хронического поражения мозгового вещества в этих условиях подтверждается результатами повторного нейровизуализационного обследования, позволяющего выявить прогрессирующую атрофию мозгового вещества [4]. Кроме того, перенесенная ишемия способна инициировать процессы отложения в ткани головного мозга амилоида с развитием процесса нейродегенерации [5].

Следует отметить несомненные достоинства предложенного отечественными неврологами термина «дисциркуляторная энцефалопатия», который подразумевает поражение головного мозга, вызванное сосудистым заболеванием (артериальная гипертензия – АГ, сахарный диабет – СД, другие ангиопатии и пр.), характеризующееся хроническим неуклонно прогрессирующим течением, на фоне которого имеют место эпизоды ухудшения состояния и нарастания неврологического дефицита. В рамках данного синдрома могут рассматриваться как состояния после перенесенных асимптомных ОНМК, так и хроническая ишемия головного мозга. В настоящее время для классификации ряда ХЦВЗ предлагается термин «болезнь мелких сосудов» [6], который в большей степени характеризует особенности поражения сосудистого русла, чем обусловленные ими морфофункциональные характеристики поражения мозгового вещества.

Современные представления о патогенезе

Наиболее частой причиной ХЦВЗ являются микроангиопатии – поражение артерий малого калибра. Это объясняется особенностями кровоснабжения головного мозга, в частности тем, что большая часть вещества больших полушарий кровоснабжается за счет пенетрирующих артерий, которые отходят от артерий основания мозга или пиллярных артерий и прорободают паренхиму мозга [7]. Эти сосуды представляют собой артерии конечного типа и крайне редко анастомозируют друг с другом, вследствие чего при их стенозирующем поражении возможности развития коллатерального кровотока оказываются крайне ограниченными [8].

Также важно, что мелкие артерии и артериолы, снабжающие кровью глубинные отделы полушарий и ствол мозга, отходят непосредственно от артерий виллизиева круга и его крупных ветвей. В связи с этим условия для компенсации высокого пульсового давления в мелких сосудах практически отсутствуют, вследствие чего их стенка испытывает значительные нагрузки, со временем подвергаясь перекалибровке. Возрастное повышение жесткости стенки аорты и магистральных артерий, а также изменение физических свойств сосудистой стенки вследствие атеросклеротического поражения приводят к еще более быстрому повреждению артерий малого калибра за счет мощного гидродинамического удара [7].

Помимо уменьшения просвета артерий и артериол серьезным следствием АГ является снижение сосудистой реактивности, в формировании которой важную роль играет дисфункция эндотелия. В этой ситуации измененная стенка сосуда утрачивает чувствительность к эндогенным сосудорасширяющим сигнальным молекулам, что приводит к повышению сосудистого сопротивления и снижению тканевого кровотока [9].

Поражение при АГ сети артерий малого калибра, обеспечивающих кровью различные паренхиматозные органы, приводит к поражению не только головного мозга, но и сетчатки глаза, почек и др. [10]. Важную роль в развитии микроангиопатии играет СД, в особенности при его сочетании с АГ [11]. Следствием как АГ, так и СД является эндотелиальная дисфункция, приводящая к нарушению регуляции просвета сосудов. Гипергликемия, инсулинорезистентность, гиперлипидемия и гипергомоцистемия, в особенности при их сочетании, инициируют активацию процессов системного воспаления и нарушений синтеза оксида азота, что ведет к еще более быстрому прогрессированию микроангиопатии [12]. Формирование этих изменений связано не только с АГ, но и СД, некоторыми другими патологическими состояниями, увеличением возраста [13].

Частую причину поражения малых церебральных артерий представляет собой амилоидная ангиопатия, развивающаяся вследствие отложения в кортикальных и лептоменингеальных артериях и артериолах β -амилоида [14]. Такого рода изменения также приводят к нарушению эластических свойств сосудистой стенки, существенно повышая вероятность развития как лакунарных инфарктов, так и микрокровоизлияний. Частота развития амилоидной ангиопатии увеличивается с возрастом, имеются данные о ее преобладании в азиатской популяции, она ассоциирована с развитием болезни Альцгеймера и когнитивным снижением [10].

В развитии церебральной гипоперфузии, появлении и нарастании клинических проявлений ХЦВЗ важную роль может также играть стенозирующее поражение магистральных артерий головы и более дистальных артериальных стволов – ветвей дуги аорты. Следует отметить, что именно «уплотнение артериальной стенки» начиная с 1900-х годов рассматривалось исследователями в качестве важнейшей причины развития слабоумия (так называемая атеросклеротическая деменция) [11]. Как упоминалось, значимым фактором, затрудняющим поступление артериальной крови к мозгу, считается повышение жесткости стенки аорты и крупных артерий. Гемодинамические расстройства при этом обусловлены не стенозирующим поражением, а нарушением регуляции просвета сосудов.

Результаты, полученные в ходе Рейкьявского исследования (всего включены 1860 пациентов), позволяют констатировать, что увеличение жесткости стенки аорты (исследовалась по данным оценки скорости распространения пульсовой волны и вычислению каротидно-фemorального индекса) оказалось тесно связанным с тяжестью поражения белого вещества больших полушарий [12]. Возрастно-зависимое ухудшение эластичности сосудистой стенки наблюдается в основном в артериях эластического типа. Ранее повышение жесткости сосудистой стенки регистрируется в аорте, причем такие изменения опережают изменения физических свойств менее крупных артерий, в частности плечевой [15]. Также важно, что увеличение периферического сосудистого сопротивления имеет место до развития АГ, при этом уровень диастолического артериального давления (АД) обычно сопоставим в плечевой артерии и аорте, тогда как величина систолического АД существенно различается в зависимости от диаметра просвета артерии, что может рассматриваться в качестве одного са-

мостоятельного критерия стратификации сердечно-сосудистого риска [16].

Имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют говорить о том, что развитие ХЦВЗ обусловлено одновременным поражением артериальных сосудов как крупного, так и малого калибра. Это подтверждается существованием зависимости тяжести поражения перивентрикулярного белого вещества (лейкоареоз), которое рассматривается в качестве маркера хронической ишемии головного мозга и зависит от уровня повышения жесткости стенки аорты у больных среднего возраста [17]. Поражение перивентрикулярного белого вещества у таких пациентов предшествует развитию АГ, т.е. развивается на стадии прегипертензии, до того как у таких пациентов сформируется микроангиопатия. Считается, что раннее поражение мозгового вещества может быть связано с анатомической близостью церебральных артерий брахиоцефальных стволов и аорты, вследствие чего высокое пульсовое АД легко распространяется во внутричерепные мозговые структуры, обуславливая их поражение [18]. Раннему поражению мозгового вещества при увеличении жесткости стенки магистральных артерий способствует отсутствие эффективных демпфирующих механизмов сосудистой системы, которые могли бы сглаживать высокий уровень пульсового АД [19]. Следствием таких гемодинамических условий является поражение белого вещества больших полушарий, которое может наблюдаться не только у пожилых пациентов с множественными факторами сердечно-сосудистого риска, но и в значительно более молодом возрасте (30–45 лет) [20].

Снижение эластических свойств крупных артерий и повышение сосудистого сопротивления возможно наблюдаются при целом ряде других патологических состояниях, например гипергомоцистеинемии, которая носит обратимый характер. Так, в условиях эксперимента с участием здоровых добровольцев, у которых за счет острой алиментарной нагрузки создавалась гипергомоцистеинемия, продемонстрировано повышение пульсового давления (маркер жесткости стенки крупных артерий), тогда как показатели эндотелий-зависимой вазодилатации, обусловленной нарушением регуляции просвета мелких артерий, претерпели лишь незначительные изменения [21]. Можно вполне обоснованно предполагать, что нормализация сосудистого сопротивления позволила бы улучшить гемодинамическую ситуацию и способствовала бы замедлению темпов прогрессирования сосудистого поражения головного мозга в этих условиях.

Основные подходы к лечению пациентов

Ключевыми принципами лечения пациентов с ХЦВЗ являются устранение факторов сердечно-сосудистого риска, при наличии соответствующих показаний – назначение антитромбоцитарных и антигипертензивных препаратов, статинов, контроль гликемии. Важное направление при лечении таких пациентов – применение препаратов, обладающих способностью повышать мозговой кровоток. Эффектом их применения является не сама по себе вазодилатация, а повышение чувствительности сосудистой стенки к естественным регуляторам просвета сосуда. В связи с этим представляется вполне уместным использование термина «вазоактивные препараты». Одним из представителей таких лекарственных средств является Вазонит® (пентоксифиллин) – производное метилксантина.

Фармакологические эффекты Вазонита связаны со способностью неспецифического угнетения активности фосфодиэстеразы 4-го типа, которое приводит к повышению концентрации в тромбоцитах, эритроцитах циклического 3,5-аденозинмонофосфата одновременно со снижением внутриклеточной концентрации Ca^{2+} . Наряду с этим пентоксифиллин обладает способностью блокировать адено-

зиновые рецепторы. Также препарат оказывает выраженное положительное влияние на состояние микроциркуляции, которое обусловлено в первую очередь повышением деформируемости эритроцитов, а также снижением повышенной вязкости цельной крови и подавлением агрегации тромбоцитов. Указанной способностью воздействия на функциональные свойства эритроцитов пентоксифиллин отличается от подавляющего большинства препаратов, оказывающих положительное воздействие на микроциркуляцию. Пентоксифиллин улучшает состояние гемодинамики вследствие вазодилатации и снижения общего и регионарного (церебрального) периферического сосудистого сопротивления. Наблюдающееся увеличение систолического и минутного объемов сердца не сопровождается компенсаторными изменениями частоты сердечных сокращений. В целом назначение пентоксифиллина облегчает выраженность сосудистого спазма, повышает синтез простаглицлина, вызывает уменьшение концентрации фибриногена, уменьшение адгезии и агрегации тромбоцитов, существенно снижая риск тромбообразования, повышает эластичность и снижает агрегационную способность эритроцитов.

Важно, что применение пентоксифиллина, назначаемого в терапевтических дозировках, существенным образом не влияет на уровень системного АД [22]. Результаты экспериментальных исследований показали, что снижение систолического, диастолического и среднего АД имело место только у тех спонтанно гипертензивных крыс, которым препарат вводился на протяжении 6 нед в очень высоких дозировках, существенно превышающих терапевтические (100 мг/кг массы тела в сутки) [23]. Дальнейшие клинические исследования с участием разных групп пациентов подтвердили, что улучшение мозгового кровообращения на фоне применения пентоксифиллина не вызывает негативных сдвигов системной гемодинамики и не сопровождается развитием синдрома обкрадывания. Данные метаанализа, в который включены результаты 15 рандомизированных клинических исследований, показали, что назначение препарата не приводит к значимым изменениям уровня систолического и диастолического АД [24]. Приведенные данные позволяют считать назначение пентоксифиллина в соответствии с инструкцией по применению не только эффективным, но и оптимальным по профилю переносимости.

Результаты современных исследований позволили установить у пентоксифиллина ряд плеiotропных эффектов, не связанных с его воздействием на церебральный кровоток. Так, его применение приводит к увеличению образования в тканях оксида азота – мощного эндогенного регулятора сосудистого тонуса, который обеспечивает подстройку локального кровотока в зависимости от потребности тканей в кислороде и глюкозе [25], дефицит которого наблюдается при ХЦВЗ. Данный эффект в значительной степени объясняет нормализацию ауторегуляторных механизмов сосудистой системы мозга при назначении препарата. Кроме того, показано, что пентоксифиллин ингибирует активность циркулирующих мононуклеаров, нейтрофилов и Т-лимфоцитов, снижает синтез провоспалительных цитокинов [26]. Применение пентоксифиллина у экспериментальных животных (модель обратимой ишемии головного мозга) сопровождалось меньшей выраженностью двигательных и поведенческих нарушений [27].

Установлен нейропротективный эффект пентоксифиллина, получены данные о его способности угнетать процессы апоптоза, активированного острой церебральной ишемией [28]. Данный эффект связан с повышением экспрессии продукта гена bcl-2. Кроме того, назначение пентоксифиллина в условиях острой церебральной ишемии приводит к подавлению синтеза фактора некроза опухоли α [29].

Нейропротективное действие пентоксифиллина может быть связано также с угнетением активности таких важных путей инициации и поддержания воспаления, как снижение активности toll-подобных рецепторов 4-го типа и ядерного фактора κВ [30]. Итогом указанных эффектов является уменьшение объема экспериментального кортикального инфаркта, при том что воздействие препарата на подкорковые образования оказалось несколько менее выраженным [31].

Положительные результаты клинического применения пентоксифиллина у пациентов с стенозирующим поражением периферических артерий, а также данные экспериментальных исследований явились основанием для изучения возможности его применения у пациентов с различными формами церебральной ишемии. Итоги исследований проанализированы в метаанализе ряда рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (всего включены 763 пациента с острым ишемическим инсультом – ИИ, получавшие пентоксифиллин) [32]. Установлено, что риск наступления летального исхода в первые 4 нед заболевания снижался по сравнению с риском у пациентов, получавших плацебо (относительный риск – ОР 0,64, 95% доверительный интервал – ДИ 0,41–1,02). При этом в одном исследовании отмечено снижение летальности. Вместе с тем назначение препарата в острой стадии ИИ не оказывало существенного влияния на его отдаленные исходы (ОР 0,70, 95% ДИ 0,13–3,68).

Пентоксифиллин широко применяется при лечении пациентов с различными формами ХЦВЗ (см. рисунок). Продемонстрированы результаты применения препарата Вазонит® при лечении больных, перенесших неинвалидизирующий ИИ [33]. При наблюдении за группой из 32 больных, перенесших ИИ и получавших Вазонит® по 600 мг 2 раза в сутки, установлено, что к концу 1-й недели лечения у пациентов регрессировали субъективные нарушения: улучшалось общее состояние (78,1%), уменьшалось головокружение (71,9%), ощущение шума в голове (59,4%), улучшался сон (43,8%), уменьшалась эмоциональная лабильность (65,6%), стабилизировалось АД (40,6%). Снижение выраженности очагового неврологического дефицита наблюдалось несколько позже – на 3-й неделе. Отмечались нормализация выполнения координаторных проб, улучшение походки, уменьшение выраженности дизартрии. Наблюдался некоторое увеличение мышечной силы и объема движений в паретичных конечностях. Положительная динамика со стороны нарушенных вследствие инсульта неврологических функций зарегистрирована и в ходе другого исследования [34]. По мнению авторов, именно улучшение состояния микроциркуляции на фоне применения Вазонита явилось причиной клинического улучшения.

Результаты систематизированного обзора оценки влияния препарата на темпы прогрессирования сосудистой деменции позволили отметить положительный эффект препарата, выраженность отличий возрастала при использовании более жестких критериев диагностики сосудистой деменции [35]. Указанные результаты подтверждены отечественным опытом применения препарата Вазонит® при лечении пациентов с ХЦВЗ. В ходе одного из исследований в амбулаторных медицинских учреждениях Москвы оценивалась эффективность применения препарата Вазонит® для лечения больных, перенесших ИИ без тяжелого неврологического дефицита [36]. В ходе исследования 55 больных получали Вазонит® по 1200 мг/сут, в группе сравнения 65 больных получали Трентал по 1200 мг/сут. До и после лечения проводилось комплексное обследование с использованием нейропсихологических оценочных шкал, реологических свойств крови, включающее оценку выраженности неврологического дефицита (шкалы Бартел и Маттью), нейропсихологическое тестирование (шкалы Mini-Mental

State Examination – MMSE, Бека и тест Векслера), оценку качества жизни больных.

В обеих группах отмечена положительная динамика неврологических нарушений, снизился уровень фибриногена в крови. У женщин исходно депрессия после ИИ встречалась чаще, антидепрессивный эффект препарата Вазонит® оказался более выраженным. Динамика остальных показателей также была более значимой на фоне приема препарата Вазонит®, наиболее выраженные статистически значимые различия регистрировались при обследовании по шкале MMSE. Различия носили достоверный характер как по сравнению с исходным уровнем, так и при сопоставлении с группой сравнения. Позитивный эффект высоких доз препарата Вазонит® на когнитивные функции отмечался и в ходе предыдущих исследований. Исследователи обнаружили улучшение внимания, памяти и ряда других функций у пожилых пациентов на фоне длительного приема пентоксифиллина [37]. Эффективность пентоксифиллина при ХЦВЗ заключалась в замедлении прогрессирования когнитивных нарушений, она наблюдалась у пациентов с мультиинфарктной деменцией, но не с другими ее типами. Положительные результаты дают основание рассматривать Вазонит® в качестве эффективного средства для предупреждения развития сосудистой деменции у значительного числа пациентов с ХЦВЗ.

Внимание привлекает нефропротективное действие пентоксифиллина. Показано его органопротективное действие как в раннем, так и в отдаленном периоде реперфузии [38]. Механизмы этого эффекта сложны, окончательно не расшифрованы, хотя есть основание полагать, что они реализуются вследствие подавляющего влияния препарата на процессы клеточной пролиферации, подавления выработки медиаторов воспаления (фактора некроза опухоли α), уменьшения образования свободных радикалов. В частности, авторами установлено выраженное уменьшение протеинурии в результате монотерапии пентоксифиллином. В последующем проведено сравнительное рандомизированное исследование применения каптоприла и пентоксифиллина у 130 больных (по 65 в каждой группе) СД с нормальным уровнем АД [39]. После 6-месячного курса терапии оказалось, что нефропротективные свойства пентоксифиллина полностью сопоставимы с таковыми у ингибитора ангиотензинпревращающего фермента.

Последующий анализ проведенных клинических исследований (включены 705 пациентов с хронической болезнью почек) полностью подтвердил нефропротективный эффект препарата, в особенности в комбинации с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента или блокаторами рецепторов ангиотензина [40]. Основным критерием эффективности терапии являлся контроль уровня микроальбуминурии, значения которой снижались на фоне лечения. Снижение микроальбуминурии после приема пентоксифиллина не сопровождалось уменьшением концентрации в крови креатинина и/или снижением системного АД [39]. Полученные данные следует принимать во внимание при выборе тактики лечения больных с ХЦВЗ с АГ и СД.

Фармакокинетика пентоксифиллина характеризуется высокой абсорбцией при приеме внутрь. Отличительными особенностями пролонгированной формы Вазонита являются непрерывное высвобождение препарата и его равномерная абсорбция. При пероральном приеме происходит образование двух основных фармакологически активных метаболитов: 1-5-гидроксигексил-3,7-диметилксантин (метаболит I) и 1-3-карбоксипропил-3,7-диметилксантин (метаболит V), концентрация которых в плазме крови соответственно в 5 и 8 раз выше, чем пентоксифиллина. Максимальная концентрация препарата при пероральном приеме наблюдается через 1 ч, а для пролонги-

рованных форм – 2–4 ч. Практически весь препарат выводится почками (до 94%) в виде метаболитов. При нарушении функции печени отмечаются удлинение периода полувыведения и повышение биодоступности.

Вазонит® (содержит 600 мг пентоксифиллина) удобен для больного, так как обеспечивает непрерывное высвобождение и равномерное всасывание вещества из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация пентоксифиллина и его активных метаболитов в плазме достигается через 3–4 ч и сохраняется на терапевтическом уровне около 12 ч, что позволяет принимать препарат всего 2 раза в сутки. При его назначении следует учитывать возможность потенцирования действия лекарственных средств, влияющих на свертывающую систему крови (непрямые и прямые антикоагулянты, антиагреганты), антибиотиков (в том числе цефалоспоринов – цефамандола, цефоперазона, цефотетана, вальпроевой кислоты). В то же время результаты клинического исследования показали, что назначение пентоксифиллина на фоне двойной антиагрегантной терапии (ацетилсалициловая кислота и клопидогрел) не сопровождается существенным дополнительным антиагрегантным эффектом. Возможно повышение эффективности некоторых гипотензивных препаратов, инсулина и пероральных сахароснижающих препаратов. Циметидин повышает концентрацию препарата Вазонит® в плазме крови (риск возникновения побочных эффектов). Совместное назначение препарата Вазонит® с другими ксантинами может приводить к чрезмерному эмоциональному возбуждению, тахикардии, нарушению сна. Не обладая выраженным ulcerогенным действием, Вазонит® может применяться у пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта при непереносимости прочих антиагрегантов.

Приведенные данные свидетельствуют о выраженном действии препарата Вазонит® (пентоксифиллин 600 мг) при лечении пациентов с расстройствами мозгового кровообращения. Применение препарата приводит к улучшению состояния микроциркуляции и тканевой перфузии, не оказывая значимого влияния на уровень системного АД. Применение препарата Вазонит® возможно у пациентов с нормальным уровнем АД, а у больных АГ его назначение, как правило, не требует изменения режима проводимой антигипертензивной терапии. Препарат Вазонит® назначается перорально по 1 таблетке 600 мг 2 раза в сутки (утром и вечером) на несколько месяцев. Максимальная суточная дозировка – 1200 мг.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Жетишев Р.Р., Михайлова Н.А., Камчатнов П.Р., Иващенко Р.А. Асимптомные инфаркты головного мозга: факторы риска и когнитивные нарушения. Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. Инсульт. 2014; 3 (2): 3–7. [Zhetishev R.R., Mikhailova N.A., Kamchatnov P.R., Ivashchenko R.A. Asimptomnye infarkty golovnogo mozga: faktory riska i kognitivnye narusheniya. Zhurn. nevrol. i psikihiatr. im. S.S. Korsakova. Insult. 2014; 3 (2): 3–7 (in Russian).]
2. DeBette S, Schilling S, Duperron M-G. Clinical Significance of Magnetic Resonance Imaging Markers of Vascular Brain Injury A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Neurol 2019; 76 (1): 81–94. DOI: 10.1001/jamaneurol.2018.3122
3. Zhang M, Chen M, Wang Q et al. Relationship between cerebral microbleeds and cognitive function in lacunar infarct. J Int Med Res 2013; 41 (2): 347–55.
4. Shi Y, Wardlaw JM. Update on cerebral small vessel disease: a dynamic whole-brain disease. Stroke and Vascular Neurology 2016; 1: e000035. DOI:10.1136/svn-2016000035
5. Cai Z, Wang C, He W et al. Cerebral small vessel disease and Alzheimer's disease. Clin Interv Aging 2015; 10: 1695–704.
6. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. Lancet Neurol 2010; 9 (7): 689–701.

7. Blinder P, Tsai P, Kaufhold J et al. The cortical angiome: an interconnected vascular network with noncolumnar patterns of blood flow. Nat Neurosci 2013; 16: 889–97.
8. Nishimura N, Rosidi N, Iadecola C, Schaffer C. Limitations of collateral flow after occlusion of a single cortical penetrating arteriole. J Cereb Blood Flow Metab 2010; 30: 1914–27.
9. Sörös P, Whitehead S, Spence J, Hachinski V. Antihypertensive treatment can prevent stroke and cognitive decline. Nat Rev Neurol 2013; 9: 174–8.
10. Hilal S, Mok V, Youn Y et al. Prevalence, risk factors and consequences of cerebral small vessel diseases: data from three Asian countries. J Neurol Neurosurg Psychiatr 2017; 88 (8): 45–9.
11. Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia. Neuron 2013; 80 (4): 844–66.
12. Cooper L, Woodard T, Sigurdsson S et al. Cerebrovascular Damage Mediates Relations Between Aortic Stiffness and Memory. Hypertension 2016; 67: 176–82.
13. Palacio S, McClure L, Benavente O et al. Lacunar strokes in patients with diabetes mellitus: risk factors, infarct location, and prognosis: the secondary prevention of small subcortical strokes study. Stroke 2014; 45 (9): 2689–94.
14. McLaughlan D, Malik G, Robertson N. Cerebral amyloid angiopathy: subtypes, treatment and role in cognitive impairment. J Neurol 2017; 264: 2184–6.
15. Nichols W, O'Rourke M. McDonald's blood flow in arteries: theoretical, experimental and clinical principles, 5th edn. Hodder Arnold Publishing, London. 2005.
16. Kollias A, Lagou S, Zeniodi M et al. Association of central versus brachial blood pressure with target-organ damage: systematic review and meta-analysis. Hypertension 2016; 67 (1): 183–90.
17. Barnes J, Harvey R, Zuk S et al. Aortic hemodynamics and white matter hyperintensities in normotensive postmenopausal women. J Neurol 2017; 264: 938.
18. Townsend R, Black H, Chirinos J et al. Clinical use of pulse wave analysis: proceedings from a symposium sponsored by North American artery. J Clin Hypertens (Greenwich) 2015; 17 (7): 503–13.
19. Webb A, Simoni M, Mazzucco S et al. Increased cerebral arterial pulsatility in patients with leukoaraiosis: arterial stiffness enhances transmission of aortic pulsatility. Stroke 2012; 43 (10): 2631–6.
20. Pase M, Himali J, Mitchell G et al. Association of aortic stiffness with cognition and brain aging in young and middle-aged adults: the Framingham third generation cohort study. Hypertension 2016; 67 (3): 513–9.
21. Davis K, Pearson H, Moat S et al. Acute hyperhomocysteinaemia affects pulse pressure but not microvascular vasodilator function. Br J Clin Pharmacol 2001; 52 (3): 327–32.
22. Plotnikov MF, Aliev OI, Nosarev AV et al. Relationship between arterial blood pressure and blood viscosity in spontaneously hypertensive rats treated with pentoxifylline. Biorheology 2016; 53 (2): 93–107.
23. Plotnikov MB, Aliev OI, Shamanaev AY et al. Effects of pentoxifylline on hemodynamic, hemorheological, and microcirculatory parameters in young SHR during arterial hypertension development. Clin Exp Hypertens 2017; 39 (6): 570–8.
24. Brie D, Sahebkar A, Penson P et al. Effects of pentoxifylline on inflammatory markers and blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Hypertens 2016; 34 (12): 2318–29.
25. Banihani SA, Abu-Alhaja R, Amarin Z, Alzoubi K. Pentoxifylline increases the level of nitric oxide produced by human spermatozoa. Andrologia 2018; 50 (2). DOI: 10.1111/and.12859
26. Dolatabadi H, Zarrindast M, Reisi P, Nasehi M. The Effects of Pentoxifylline on Serum Levels of Interleukin 10 and Interferon Gamma and Memory Function in Lipopolysaccharide-induced Inflammation in Rats. Adv Biomed Res 2017; 6: 110–5.
27. Bruno R, Marques T, Batista T et al. Pentoxifylline treatment improves neurological and neurochemical deficits in rats subjected to transient brain ischemia. Brain Res 2009; 13: 55–64.
28. Sari S, Hashemi M, Mahdian R et al. The Effect of Pentoxifylline on bcl-2 Gene Expression Changes in Hippocampus after Ischemia-Reperfusion in Wistar Rats by a Quantitative RT-PCR Method. Iran J Pharm Res 2013; 12 (3): 495–501.
29. Vakili A, Mojarad S, Akhavan M, Rashidy-Pour A. Pentoxifylline attenuates TNF- α protein levels and brain edema following temporary focal cerebral ischemia in rats. Brain Res 2011; 1377: 119–25.
30. Xia DY, Zhang HS, Wu LY et al. Pentoxifylline Alleviates Early Brain Injury After Experimental Subarachnoid Hemorrhage in Rats: Possibly via Inhibiting TLR 4/NF- κ B Signaling Pathway. Neurochem Res 2017; 42 (4): 963–74.
31. Vakili A, Khorasani Z. Post-ischemic treatment of pentoxifylline reduces cortical not striatal infarct volume in transient model of focal cerebral ischemia in rat. Brain Res 2007; 1144: 186–91.
32. Bath PM, Bath-Hextall FJ. Pentoxifylline, propentofylline and pentifylline for acute ischaemic stroke. Cochrane Database Syst Rev 2004; 3: CD000162.
33. Исакова Е.В., Рябцева А.А., Котов С.В. Состояние микроциркуляторного русла у больных, перенесших ишемический инсульт. ПМЖ. 2015; 1: 1–5. [Isakova E.V., Ryabceva A.A., Kotov S.V. Sostoianie mikrotsirkulatornogo rusla u bol'nykh, pere-neshikh ishemicheskii insult. RMZh. 2015; 1: 1–5 (in Russian).]
34. Танашиан М.М., Лагода О.В. Профилактика ишемического инсульта у больных с атеротромбозом. ПМЖ. 2014; 6: 23–8. [Tanashian M.M., Lagoda O.V. Profilaktika ishemicheskogo insul'ta u bol'nykh s ateros-trombozom. RMZh. 2014; 6: 23–8 (in Russian).]

35. Sha MC, Callahan CM. The efficacy of pentoxifylline in the treatment of vascular dementia: a systematic review. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2003; 17 (1): 46–54.
36. Бойко А.Н., Камчатнов П.Р., Чугунов А.В. и др. Патогенетический подход к лечению больных с вертебрально-базиллярной недостаточностью. *Врач*. 2005; 11: 7–13. [Boiko A.N., Kamchatnov P.R., Chugunov A.V. et al. Patogeneticheskii podkhod k lecheniu bol'nykh s vertebral'no-baziliarnoi nedostatochnost'iu. *Vrach*. 2005; 11: 7–13 (in Russian).]
37. Roman G. Perspectives in the treatment of vascular dementia. *Drugs Today (Barc)* 2000; 36 (9): 641–53.
38. Teruya R, Fagundes D, Oshima C et al. Effects of pentoxifylline into the kidneys of rats in a model of unilateral hindlimb ischemia/reperfusion injury. *Acta Cir Bras* 2008; 23 (1): 29–35.
39. Rodriguez-Moran M, Guerrero-Romero F. Pentoxifylline is as effective as captopril in the reduction of microalbuminuria in non-hypertensive type 2 diabetic patients: a randomized, equivalent trial. *Clin Nephrol* 2005; 64 (2): 91–7.
40. Liu D, Wang L, LiH et al. Pentoxifylline plus ACEIs/ARBs for proteinuria and kidney function in chronic kidney disease: a meta-analysis. *J Int Med Res* 2017; 45 (2): 383–98.
41. Incandela L, Cesarone MR, Belcaro G et al. Treatment of vascular inner ear disease with pentoxifylline: a 4-week, controlled, randomized trial. *Angiology* 2002; 53 (Suppl. 1): S19–22.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Камчатнов Павел Рудольфович – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии и нейрохирургии с курсом фак-та усовершенствования врачей лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: pavkam7@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6747-3476>

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

Осмаева Зарета Хамзатовна – ассистент каф. госпитальной терапии Медицинского института ФГБОУ ВО ЧГУ

Минаев Дмитрий Павлович – клин. ординатор, ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

Pavel R. Kamchatnov – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: pavkam7@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6747-3476>

Aleksandr V. Chugunov – Cand. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University

Zareta Kh. Osmaeva – assistant, Medical Institute, Chechen State University

Dmitrii P. Minaev – clinical resident, Pirogov Russian National Research Medical University

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.03.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.04.2019

Применение роботизированной механотерапии у пациентов с двигательными нарушениями в позднем восстановительном периоде инсульта

З.М.Мизиева^{✉1}, Е.В.Ширшова², Е.С.Акарачкова³

¹ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» ФМБА России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации» ФМБА России, Москва, Россия;

³Международное общество «Стресс под контролем», Москва, Россия

✉ ovod_0907@mail.ru

Аннотация

Цель. Изучить эффективность применения роботизированных комплексов с программным обеспечением и встроенной пациент-специфичной обратной связью Armeo и Amadeo в позднем восстановительном периоде инсульта.

Материалы методы. В исследовании приняли участие 65 пациентов (30 мужчин, 35 женщин) в возрасте от 18 до 86 лет. Участники были рандомизированы в 2 группы: в 1-й (основной; n=33) в курс нейрореабилитации включены роботизированные комплексы с программным обеспечением и встроенной пациент-специфичной обратной связью Armeo и Amadeo на протяжении 18 дней 2 раза в день; во 2-й группе (n=32) проводился стандартный курс реабилитации.

Результаты. В 1-й группе реабилитационный курс с использованием роботизированных тренажеров в позднем восстановительном периоде инсульта способствовал лучшему восстановлению двигательных функций верхней конечности по сравнению со стандартными методами реабилитации.

Выводы. Применение роботизированных комплексов с программным обеспечением и встроенной пациент-специфичной обратной связью Armeo и Amadeo в восстановлении неврологических функций верхней конечности у больных в позднем восстановительном периоде инсульта повышает эффективность реабилитационных мероприятий по сравнению со стандартными методами восстановительной терапии.

Ключевые слова: реабилитация, инсульт, роботизированные комплексы Armeo, Amadeo.

Для цитирования: Мизиева З.М., Ширшова Е.В., Акарачкова Е.С. Применение роботизированной механотерапии у пациентов с двигательными нарушениями в позднем восстановительном периоде инсульта. Consilium Medicum. 2019; 21 (2): 110–113. DOI: 10.26442/20751753.2019.2.180059

Review

Application of the robotized mechanotherapy for patients with motive violations in the late recovery period

Zakhira M. Mizieva^{✉1}, Elena V. Shirshova², Elena S. Akarachkova³

¹Federal Research Center for Specialized Types of Medical Assistance and Medical Technologies of FMBA of Russia, Moscow, Russia;

²Institute of Professional Development of FMBA of Russia, Moscow, Russia;

³International Society of Stress "Stress under Control", Moscow, Russia

✉ ovod_0907@mail.ru

Abstract

Aim. To study effectiveness of use of robotic devices with software support and patient-specific feedback Armeo and Amadeo in the late stroke recovery period.

Materials and methods. The study included 65 patients (30 male, 35 female) aged from 18 to 86 years. The study participants were randomized into 2 groups: in group 1 (study group; n=33) neurorehabilitation course included robotic devices with software support and patient-specific feedback Armeo and Amadeo use for 18 days 2 times a day; in group 2 (n=32) a standard rehabilitation course was conducted.

Results. Rehabilitation course with the use of robotic devices in late stroke recovery period in group 1 resulted in better improvement of upper extremity motor function in comparison with standard rehabilitation methods.

Conclusion. The use of robotic devices with software support and patient-specific feedback Armeo and Amadeo in neurological function recovery in patients in the late stroke recovery period increases the effectiveness of rehabilitation course in comparison with standard rehabilitation methods.

Key words: rehabilitation, stroke, the robotized complexes Armeo, Amadeo.

For citation: Mizieva Z.M., Shirshova E.V., Akarachkova E.S. Application of the robotized mechanotherapy for patients with motive violations in the late recovery period. Consilium Medicum. 2019; 21 (2): 110–113. DOI: 10.26442/20751753.2019.2.180059

Инсульт – ведущая причина приобретенной инвалидности среди взрослого населения во всем мире [1]. Многочисленные исследования демонстрируют, что до 86% пациентов испытывают сенсомоторные нарушения и до 65% – ограничения подвижности верхней конечности в рамках повседневной деятельности [2]. Несмотря на то, что многие пациенты восстанавливают способность к самостоятельному передвижению, у большого числа сохраняются затруднения при движениях в верхней конечности [3]. Лечение этих нарушений играет особенно важную роль с учетом того, что их степень тяжести тесно связана с общим уровнем функционирования пациента в долгосрочной перспективе [4].

Роботизированные технологии все чаще применяют для оценки степени выраженности и лечения двигательных нарушений верхней конечности в неврологии [5]. Роботизированная терапия позволяет обеспечить высокую интенсив-

ность тренировок, что является одним из ключевых факторов в восстановлении двигательной функции. В сочетании с традиционной восстановительной терапией [6] роботизированная реабилитация позволяет достичь благоприятных результатов в отношении улучшения двигательного контроля, уменьшения двигательных нарушений и повышения способности к выполнению повседневной деятельности [3].

Целью нашей работы было изучение эффективности тренажеров Armeo и Amadeo у пациентов в позднем восстановительном периоде инсульта в зависимости от величины и локализации очага поражения.

Материалы и методы

В период 2012–2017 гг. проведено проспективное исследование, в которое были включены 65 пациентов позднего восстановительного периода (более 6 мес) (30 мужчин, 35 женщин) в возрасте от 18 до 86 лет. По характеру инсульта

Таблица 1. Динамика по оцениваемым шкалам в зависимости от типа инсульта Table 1. Dynamics according to the used scales depending on stroke type				
Баллы по шкалам	Основная группа		Контрольная группа	
	ИИ	ГИ	ИИ	ГИ
<i>NIHSS</i>				
До лечения	8,42±1,89	8,67±2,24	9,14±2,19	7,88±1,86
После лечения	7,25±1,87	8,11±2,15	8,86±1,95	7,56±1,83
<i>Ривермид</i>				
До лечения	6,71±3,13	6,0±2,96	7,84±3,83	6,43±3,87
После лечения	8,08±2,41	7,0±3,08	8,28±3,22	6,71±3,69
<i>Бартел</i>				
До лечения	41,5±12,7	37,2±9,3	46,4±16,2	33,6±15,6
После лечения	66,3±9,7	56,7±9,2	67,8±10,5	44,3±13,2
<i>Мышечная сила (верхняя конечность)</i>				
До лечения	2,38±0,92	2,11±0,93	2,50±1,10	2,14±1,07
После лечения	2,79±1,02	2,44±0,88	2,67±1,01	2,43±0,79
<i>Мышечная сила (нижняя конечность)</i>				
До лечения	2,96±0,86	2,78±0,83	3,0±0,86	2,71±1,11
После лечения	3,42±0,97	2,64±0,72	3,04±0,75	2,86±0,9

Таблица 2. Динамика по шкале NIHSS в зависимости от локализации инсульта Table 2. Dynamics according to the NIHSS depending on stroke localization				
Баллы по шкалам	Основная группа		Контрольная группа	
	левое полушарие	правое полушарие	левое полушарие	правое полушарие
<i>NIHSS</i>				
До лечения	8,75±2,15	8,08±1,61	8,21±2,42	8,11±1,61
После лечения	7,75±2,15	7,08±1,52	7,93±2,24	7,78±1,67
<i>Ривермид</i>				
До лечения	6,55±3,40	6,46±2,57	8,14±4,42	7,06±3,33
После лечения	7,70±2,81	7,92±2,36	8,0±3,96	7,89±2,87
<i>Бартел</i>				
До лечения	43,8±15,6	53,5±12,6	51,8±14,1	51,1±16,4
После лечения	61,0±14,6	67,7±17,5	64,0±10,1	61,7±11,6
<i>Мышечная сила (верхняя конечность)</i>				
До лечения	2,25±0,91	2,38±0,96	2,38±1,33	2,44±0,92
После лечения	2,70±1,03	2,69±0,95	2,62±1,12	2,61±0,85
<i>Мышечная сила (нижняя конечность)</i>				
До лечения	2,95±0,95	2,85±0,69	2,85±1,07	3,0±0,84
После лечения	3,20±1,11	3,31±0,75	2,92±0,95	3,06±0,80

больные распределены следующим образом: ишемический инсульт (ИИ) – в 49 (75,3%) случаях, геморрагический инсульт (ГИ) – 16 (24,6%).

Реабилитация с использованием роботизированных комплексов с программным обеспечением и встроенной пациент-специфичной обратной связью Armeo и Amadeo продемонстрировала более значимое восстановление двигательных функций по шкале инсульта Национального института здравоохранения США (NIHSS), однако различий между группами после проведенного курса выявлено не было.

Средний балл по шкале NIHSS до начала реабилитационных мероприятий составил 8,48±1,96 и 8,16±1,97 балла в основной и контрольной группах соответственно, а после реабилитации – 7,37±1,84 балла в основной и 7,84±1,90 балла – в контрольной группе, что соответствовало неврологическим нарушениям средней степени выраженности.

Показано, что на фоне реабилитации лучшие результаты восстановления двигательных функций наблюдались у пациентов с ИИ как в основной, так и в контрольной группе,

Таблица 3. Динамика по шкале NIHSS в зависимости от объема инсульта				
Table 3. Dynamics according to the NIHSS depending on stroke volume				
Баллы	Основная группа		Контрольная группа	
	средний	обширный	средний	обширный
<i>NIHSS</i>				
До лечения	8,31±2,04	9,5±1,38	7,55±1,71	10,25±0,89
После лечения	7,19±1,98	9,0±1,10	7,36±1,76	9,63±1,06
<i>Ривермид</i>				
До лечения	6,92±3,24	5,0±1,79	8,59±3,70	3,88±0,64
После лечения	8,15±2,77	6,5±1,38	9,14±3,26	5,0±0,76
<i>Бартел</i>				
До лечения	50,8±15,0	32,5±10,2	60,0±17,1	21,3±12,7
После лечения	66,5±12,5	50,8±8,6#	69,1±13,1	38,8±15,8
<i>Мышечная сила (верхняя конечность)</i>				
До лечения	2,42±0,95	1,67±0,52	2,82±0,96	1,25±0,46
После лечения	2,81±1,02	2,17±0,75*#	2,91±0,92	1,75±0,46
<i>Мышечная сила (нижняя конечность)</i>				
До лечения	3,0±0,89	2,5±0,55	3,23±0,87	2,13±0,64
После лечения	3,38±0,98	2,67±0,82	3,27±0,83	2,25±0,46

* $p < 0,05$ – достоверные различия между пациентами основной и контрольной групп; # $p < 0,05$ – достоверные различия до и после лечения.
* $p < 0,05$ – significant differences between patients of study group and control group; # $p < 0,05$ – significant differences before and after treatment.

однако динамика улучшения не была статистически достоверной ни в одной из групп. Восстановление двигательных функций по всем оцениваемым шкалам у пациентов с ГИ было минимальным в обеих группах (табл. 1).

Не было выявлено достоверных различий по восстановлению двигательных функций в зависимости от локализации инсульта, при этом у пациентов основной группы восстановление было несколько лучше, чем в контрольной (табл. 2).

При оценке динамики двигательных функций в зависимости от объема инсульта также не было продемонстрировано достоверных различий как внутри группы (до и после реабилитации), так и между ними. При оценке динамики мышечной силы в зависимости от объема инсульта выявлено, что ее увеличение было более выражено у пациентов основной группы, при этом у пациентов с обширным инсультом наблюдались достоверные различия после лечения как по сравнению с исходными показателями (в 1,3 раза; $p < 0,05$), так и по сравнению с пациентами контрольной группы (в 1,3 раза; $p < 0,05$); табл. 3.

Такое незначительное восстановление двигательных функций можно объяснить не только поздним восстановительным периодом, но и краткосрочностью самого курса реабилитации, что требует проведения дальнейших исследований.

До начала реабилитации средний балл по шкале Бека составил 11,6±2,38 у пациентов основной группы и 12,37±3,38 – у пациентов контрольной группы. После курса реабилитации наблюдалось незначительное улучшение показателей как в основной, так и в контрольной группе: средний балл по шкале Бека составил 10,92±2,18 и 11,53±2,32 соответственно. Достоверных различий выявлено не было.

Однако при более детальном анализе выявлено, что в основной группе достоверно увеличилось число пациентов с отсутствием депрессивной симптоматики по шкале Бека (0–9 баллов) в 3,5 раза ($p < 0,05$), а также достоверно снизилось число пациентов с умеренной депрессией (16–19 баллов) в 3,0 раза ($p < 0,05$). Незначительные улучшения наблюдались и у пациентов контрольной группы, однако различия не были достоверными. Более того, число паци-

ентов с нормальным баллом по шкале Бека после реабилитации было больше в основной группе, чем в контрольной (в 2,1 раза; $p < 0,05$).

Средний балл по Госпитальной шкале тревоги и депрессии до начала реабилитации составил 8,44±1,56 и 8,87±2,18 у пациентов основной и контрольной групп ($p > 0,05$), а после проведенного курса реабилитационных мероприятий – 8,12±1,05 и 8,33±2,0 соответственно ($p > 0,05$).

Таким образом, включение роботизированных тренажеров в реабилитационный курс пациентов в позднем восстановительном периоде инсульта способствует лучшему восстановлению двигательных функций верхней конечности по сравнению со стандартными методами реабилитации, однако достоверно выраженных различий выявлено не было.

Проведенное исследование показало, что использование роботизированных комплексов с программным обеспечением и встроенной пациент-специфичной обратной связью Armeo и Amadeo позволяет поднять уровень реабилитации в условиях медицинских учреждений.

Выводы

1. Включение курса тренировок на роботизированных комплексах с программным обеспечением и встроенной пациент-специфичной обратной связью Armeo и Amadeo у пациентов в раннем восстановительном периоде инсульта способствует достоверному снижению выраженности депрессивного синдрома, чего не наблюдается при использовании стандартных методов восстановительной терапии.
2. Применение роботизированного комплекса Armeo и Amadeo у пациентов в раннем восстановительном периоде инсульта способствует более значимому и статистически достоверному улучшению речевого статуса на фоне занятий с логопедом (как экспрессивной, так и импрессивной стороны речи) по сравнению с комплексом стандартных лечебных мероприятий.
3. В позднем восстановительном периоде инсульта улучшение двигательных функций верхней конечности и постинсультной депрессии отмечено менее значимое, чем в раннем восстановительном периоде, что необхо-

димо учитывать при разработке индивидуальных программ реабилитации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

- Emery CA, Rose MS, McAllister JR et al. A prevention strategy to reduce the incidence of injury in high school basketball: A cluster randomized controlled trial. *Clin J Sport Med* 2007; 17: 17–24.
- Brokaw EB, Nichols D, Holley RJ et al. Robotic therapy provides a stimulus for upper limb motor recovery after stroke that is complementary to and distinct from conventional therapy. *Neurorehabil Neural Repair* 2014; 28: 367–76.
- Mang CS, Campbell KL, Ross CJ, Boyd LA. Promoting neuroplasticity for motor rehabilitation after stroke: considering the effects of aerobic exercise and genetic variation on brain-derived neurotrophic factor. *Phys Ther* 2013; 93 (12): 1707–16.
- Ivey FM, Ryan AS, Hafer-Macko CE, Macko RF. Improved cerebral vasomotor reactivity after exercise training in hemiparetic stroke survivors. *Stroke* 2011; 42 (7): 1994–2000.
- Альтман Д.А., Карпова М.И., Долганов М.В. и др. Опыт применения виртуальной реальности в восстановлении двигательной функции верхней конечности в остром периоде инсульта в Челябинской областной клинической больнице. *Вестн. Челябинской областной клинической больницы*. 2016; 1 (31): 52–5.
[Altman D.A., Karpova M.I., Dolganov M.V. et al. Opyt primeneniia virtual'noi real'nosti v vosstanovlenii dvigatel'noi funktsii verkhnei konechnosti v ostrom periode insul'ta v Cheliabinskoi oblastnoi klinicheskoi bol'nitse. *Vestn. Cheliabinskoi oblastnoi klinicheskoi bol'nitsy*. 2016; 1 (31): 52–5 (in Russian).]
- Langhorne P, Bernhardt J, Kwakkel G. Stroke rehabilitation. *Lancet* 2011; 377: 1693–702.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Мизиева Захира Магомедовна – врач-невролог ФГБУ ФНКЦ ФМБА России.
E-mail: ovod_0907@mail.ru

Ширшова Елена Вениаминовна – д-р мед. наук, проф. каф. нервных болезней и нейростоматологии ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА России. E-mail: shirshova60@rambler.ru

Акарачкова Елена Сергеевна – чл.-кор. РАЕН, д-р мед. наук, президент Международного общества «Стресс под контролем». E-mail: nevrorus@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7629-3773>

Zakhira M. Mizieva – neurologist, Federal Research Center for Specialized Types of Medical Assistance and Medical Technologies. E-mail: ovod_0907@mail.ru

Elena V. Shirshova – D. Sci. (Med.), Prof., Institute of Professional Development.
E-mail: shirshova60@rambler.ru

Elena S. Akarachkova – D. Sci. (Med.), Corr. Memb. RANS, president of the International Society of Stress “Stress under Control”. E-mail: nevrorus@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7629-3773>

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.11.2018

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.04.2019

