ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН В ПЕРЕЧЕНЬ ИЗДАНИЙ, РЕКОМЕНДОВАННЫХ ВЫСШЕЙ АТТЕСТАЦИОННОЙ КОМИССИЕЙ

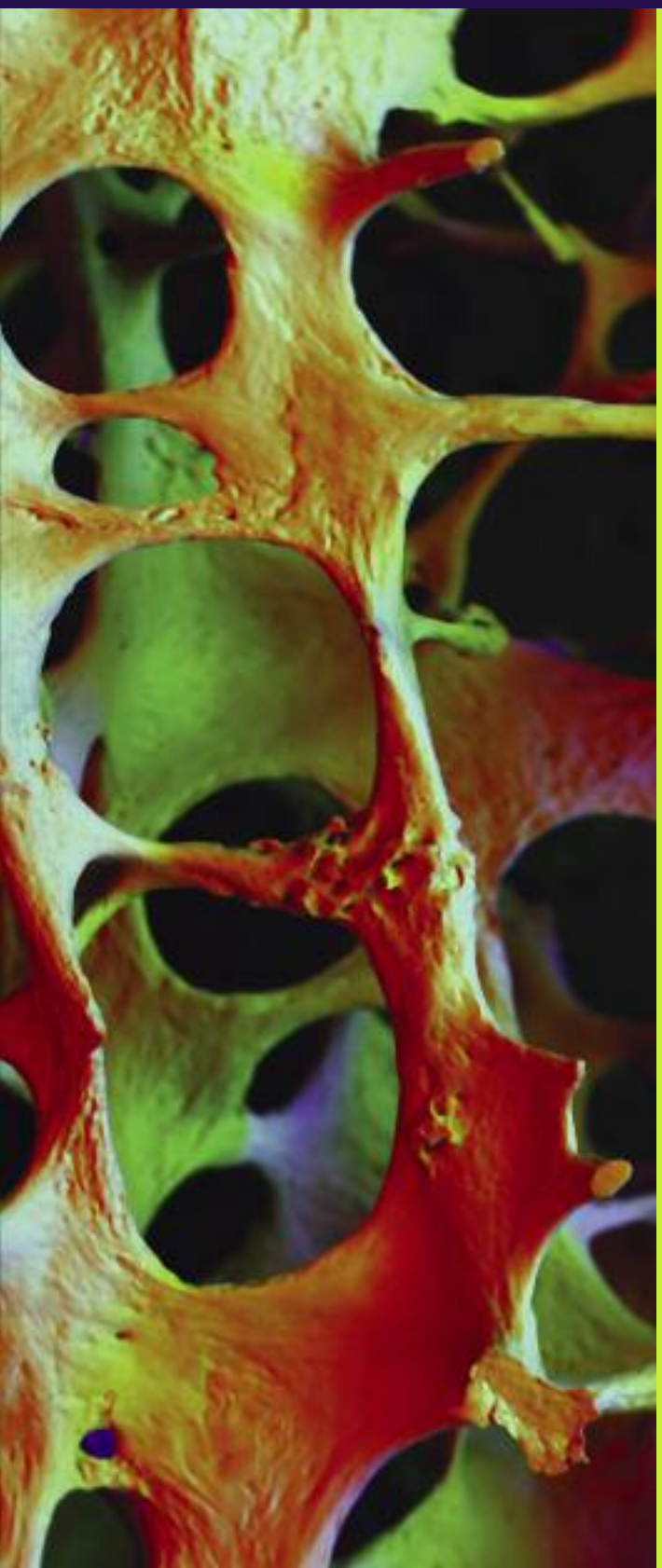
www.con-med.ru

ISSN2075-1753

CONSILIUM MEDICUM

Том 18, №9, 2016

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



РЕВМАТОЛОГИЯ
НЕВРОЛОГИЯ
RHEUMATOLOGY
NEUROLOGY

MEDIAMEDICA



Траумель С

Натуральный препарат с доказанным противовоспалительным действием

- Комплексный препарат Траумель С содержит 12 растительных и 2 минеральных компонента, купирующих воспалительный процесс и болевой синдром, нормализующих кровообращение в месте поражения или травмы, устраняющих отек и восстанавливающих активность затронутых суставных и мышечных структур.
- Препарат обладает доказанным противовоспалительным действием, основанным на регуляции факторов воспаления и сравнимым с действием классических НПВС (диклофенака, селективных ингибиторов ЦОГ-2), при этом отличается лучшим профилем безопасности, что особенно важном для мультиморбидных и пожилых пациентов.
- Четыре формы выпуска препарата Траумель С (таблетки, капли для внутреннего применения, мазь и раствор для внутримышечного и околосуставного введения) позволяют варьировать схемы терапии в зависимости от состояния пациентов.
- Препарат показан для терапии воспалительных заболеваний различных органов и тканей, особенно опорно-двигательного аппарата, и посттравматических состояний.



Реклама. Регистрационное удостоверение П №011686/02

-Heel

www.traumeel.com

CONSILIUM MEDICUM
2016 г., Том 18, №9
2016, VOL. 18, NO. 9

Главный редактор номера:
д.м.н., профессор Л.В. Стаховская
Ludmila V. Stakhovskaya, MD, PhD

Главный редактор журнала: Б.А. Филимонов

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) Рег. номер: ПИ №ФС77-63969.
Общий тираж 5 5 тыс. экз.
Учредитель ЗАО «Медицинские издания».
Издательство ЗАО «Консилиум Медикум».
Издание распространяется бесплатно.
Каталог «Пресса России» 11776.
Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором.
Информация для авторов на сайте www.hpmp.ru.
Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.
Все права защищены. 2016 г.
Научное производственно-практическое издание для профессионалов в области здравоохранения.
Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускается без размещения знака информационной продукции.

«Объединённая редакция»
«Ob'edinyonnaya redaktsia»

Адрес: 123592, Москва,
ул. Кулакова, д. 20, стр. 1А
Телефон/факс:
+7 (499) 500-38-83
E-mail: or@hpmp.ru
Исполнительный директор:
Э.А. Батова
Научные редакторы:
А.В. Шухова (руководитель отдела),
М.Б. Капелович, Е.В. Наумова,
Д.А. Катаев
Арт-директор:
Э.А. Шадзевский

объединённая редакция

ММА «МедиаМедика»
ММА «MediaMedica»
Адрес: 115054, Москва,
Жуков проезд, стр. 19
Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37
Телефон/факс: +7 (495) 926-29-83
E-mail: media@con-med.ru
Электронная версия: www.con-med.ru
Директор: Т.Л. Скоробогат
tatiana@con-med.ru
Менеджер по работе с ключевыми клиентами: Н.А. Зуева
nelly@con-med.ru
Директор по рекламе: Н.М. Сурова
Менеджеры по рекламе: Т.А. Романовская, С.Ю. Шульгина, Е.Д. Кандина, А.С. Баринова
Менеджер по работе с подписчиками:
Телефон: +7 (495) 926-29-83 (доб. 125)
E-mail: subscribe@con-med.ru

MEDIAMEDICA

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ	EDITORIAL BOARD
Аронов Д.М., профессор, д.м.н. (Москва)	**David M. Aronov,** prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Гельфанд Б.Р., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)	**Boris R. Gelfand,** prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Захарова И.Н., профессор, д.м.н. (Москва)	**Irina N. Zakharova,** prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Маев И.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)	**Igor V. Maev,** prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Поддубная И.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)	**Irina V. Poddubnaya,** prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Прилепская В.Н., профессор, д.м.н. (Москва)	**Vera N. Prilepskaya,** prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Смулевич А.Б., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)	**Anatoly B. Smulevich,** prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Чазова И.Е., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)	**Irina E. Chazova,** prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Шестакова М.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)	**Marina V. Shestakova,** prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ / EDITORIAL COUNCIL

АКУШЕРСТВО и ГИНЕКОЛОГИЯ (OBSTETRICS and GYNECOLOGY)

Аполихина И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Inna A. Apolikhina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кузнецова И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Irina V. Kuznetsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Макацария А.Д., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Alexandr D. Makatsariya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Серов В.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir N. Serov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сметник В.П., профессор, д.м.н. (Москва)
Vera P. Smetnik, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

АЛЛЕРГОЛОГИЯ и ИММУНОЛОГИЯ (ALLERGOLOGY and IMMUNOLOGY)

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

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

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

АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ и РЕАНИМАТОЛОГИЯ (ANESTHESIOLOGY and CRITICAL CARE MEDICINE)

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

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

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

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

Салтанов А.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr I. Saltanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Цыпин Л.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid E. Tsypin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шифман Е.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Efim M. Shifman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ и ГЕРИАТРИЯ (INTERNAL MEDICINE and GERIATRICS)

Дворецкий Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid I. Dvoretsky, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Драпкина О.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Oxana M. Drapkina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Конев Ю.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii V. Konev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

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

Сыркин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Abram L. Syrkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

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

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

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ и ГЕПАТОЛОГИЯ (GASTROENTEROLOGY and HEPATOLOGY)

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

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

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

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

Парфенов А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Asfold I. Parfenov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Подымова С.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Svetlana D. Podymova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

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

ГЕМАТОЛОГИЯ и ОНКОЛОГИЯ (HEMATOLOGY and ONCOLOGY)

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

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

ДЕРМАТОЛОГИЯ и ВЕНЕРОЛОГИЯ (DERMATOLOGY and VENEROLOGY)

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

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

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

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

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

ИНФЕКЦИИ и АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ (INFECTION and ANTIMICROBIAL THERAPY)

Белобородова Н.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Natalia V. Beloborodova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Белобородов В.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir B. Beloborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сидоренко С.В., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Sergei V. Sidorenko, prof., MD, PhD (St. Petersburg, Russia)

Яковлев С.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei V. Iakovlev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

КАРДИОЛОГИЯ (CARDIOLOGY)

Беленков Ю.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii N. Belenkov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Бунин Ю.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii A. Bunin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Гуревич М.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Mikhail A. Gurevich, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Мартынов А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Anatolii I. Martynov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Остроумова О.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Olga D. Ostroumova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сидоренко Б.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Boris A. Sidorenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Терещенко С.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei N. Tereshchenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шляхто Е.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Evgenii V. Shliakhto, prof., MD, PhD (St. Petersburg, Russia)

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ (CLINICAL PHARMACOLOGY)

Белоусов Ю.Б., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii B. Belousov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

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

Морозова Т.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Tatiana E. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ушкалова Е.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Elena A. Ushkalova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ших Е.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Evgenia V. Shikh, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА (RADIOLOGY)

Коков Л.С., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Синицын В.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Valentin E. Sinitsyn, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

НЕВРОЛОГИЯ и НЕЙРОХИРУРГИЯ (NEUROLOGY and NEUROSURGERY)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ / EDITORIAL COUNCIL

Федин А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Anatolii I. Fedin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Яхно Н.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Nikolai N. Iakhno, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

НЕФРОЛОГИЯ (NEPHROLOGY)

Козловская Н.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Natalia L. Kozlovskaia, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Мухин Н.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Nikolai A. Mukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ (OTORHINOLARYNGOLOGY)

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

Косяков С.Я., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei Ya. Kosyakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Крюков А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei I. Kriukov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лопатин А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei S. Lopatin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Овчинников А.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei Yu. Ovchinnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ПЕДИАТРИЯ и ДЕТСКАЯ ХИРУРГИЯ (PEDIATRICS and PEDIATRIC SURGERY)

Баранов А.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr A. Baranov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

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

Ваганов Н.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Nikolai N. Vaganov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Геппе Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Natalia A. Geppe, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Диас Х.А., профессор, д.м.н. (Порто)
Jorge Amil Dias, MD (Porto, Portugal)

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

Захарова И.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Irina N. Zakharova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Исаков Ю.Ф., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii F. Isakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Никитина И.Л., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Irina L.Nikitina, prof., MD, PhD (St. Petersburg, Russia)

Плудовский П., профессор, д.м.н. (Варшава)
Pludowski Pawel, MD, PhD (Warsaw, Poland)

Ревякина В.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Vera A. Reviakina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

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

Савино Ф., профессор, д.м.н. (Турин, Италия)
Francesco Savino, MD, PhD (Torino, Italy)

Самсыгина Г.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Galina A. Samsygina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Таранушенко Т.Е., профессор, д.м.н. (Красноярск)
Tatyana E. Taranushenko, MD, PhD (Krasnoyarsk, Russia)

Таточенко В.К., профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir K. Tatochenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Учайкин В.Ф., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Vasilii F. Uchaikin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шуматова Т.А., профессор, д.м.н. (Владивосток)
Tatyana A. Shumatova, MD, PhD (Vladivostok, Russia)

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ (OCCUPATIONAL MEDICINE)

Бабанов С.А., профессор, д.м.н. (Самара)
Sergei A. Babanov, MD, PhD (Samara, Russia)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ и ФТИЗИАТРИЯ (PULMONOLOGY and PHTHISIOLOGY)

Авдеев С.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei N. Avdeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Борисов С.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei E. Borisov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Белевский А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei S. Belevskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Визель А.А., профессор, д.м.н. (Казань)
Aleksandr A. Vizel, prof., MD, PhD (Kazan, Moscow)

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

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

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

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

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

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

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

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

РЕВМАТОЛОГИЯ (RHEUMATOLOGY)

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

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

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

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

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

УРОЛОГИЯ (UROLOGY)

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

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

Кривобородов Г.Г., профессор, д.м.н. (Москва)
Grigori G. Krivoborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лоран О.Б., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Oleg B. Loran, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Пушкарь Д.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Dmitrii Yu. Pushkar, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ХИРУРГИЯ (SURGERY)

Богачев В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Vadim U. Bogachev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Дибиров М.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Magomed D. Dibirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Золотухин И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Igor A. Zolotukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кириенко А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr I. Kirienko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кошкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Valery M. Koshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Покровский А.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Anatolii V. Pokrovskiy, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Стойко Ю.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii M. Stoyko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ (ENDOCRINOLOGY)

Аметов А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr S. Ametov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Дедов И.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ivan I. Dedov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Демидова И.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Irina Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Демидова Т.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Tatiana Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Мельниченко Г.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Galina A. Melnichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Петунина Н.А. профессор, д.м.н. (Москва)
Petunina N.A. prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Трошина Е.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Ekaterina A. Troshina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Фадеев В.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Valentin V. Fadeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Содержание

Contents

Анализ эпидемиологических показателей повторных инсультов в регионах Российской Федерации (по итогам территориально-популяционного регистра 2009–2014 гг.)

Л.В.Стаховская, О.А.Клочихина✉, М.Д.Богатырева, С.А.Чугунова

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

Введение. Повторные инсульты являются актуальной проблемой современной неврологии ввиду тяжести клинических проявлений и высокой летальности.
Цели и задачи исследования – изучение эпидемиологических показателей повторного инсульта в регионах Российской Федерации.
Материалы и методы. Исследование повторных инсультов проведено в рамках многоцентрового изучения эпидемиологии инсульта в 17 регионах Российской Федерации методом территориально-популяционного регистра. С 2009 по 2014 г. в исследованной популяции зарегистрировано 36 283 случаев инсульта, среди которых 8144 случая составил повторный инсульт. К повторным инсультам относился случай инсульта, если от начала любого предыдущего инсульта прошло более 28 дней. Диагностика типов инсульта соответствовала Международной классификации болезней 10-го пересмотра. Проведен анализ показателей заболеваемости, смертности, летальности от повторного инсульта. Показатель распространенности повторного инсульта изучался в молодом возрасте (25–44 года), среднем (45–59 лет), пожилом (60–74 года) и старческом (75 и старше), а также в зависимости от типа инсульта. При обработке данных использовались пакет статистических программ SAS 8,0. Для расчета заболеваемости и смертности использовался метод прямой стандартизации. За стандарт принималось распределение численности мужчин и женщин по возрастным группам для каждого района исследования в год. Изменение тенденции показателей определялось с помощью метода аппроксимации.
Результаты. Заболеваемость повторным инсультом в 2009 г. составила 1,09 случая на 1 тыс. населения, в 2014 г. – 0,79 на 1 тыс. населения. В течение всего периода исследования наблюдались значительные колебания показателя. Смертность от повторного инсульта демонстрировала снижение показателя за период 2009–2012 гг. (0,32, 0,24, 0,20, 0,15 случая на 1 тыс. населения соответственно). Незначительное повышение показателя зарегистрировано в 2013 г. (0,16) со снижением в 2014 г. (0,12), что не изменило убывающей тенденции тренда. Доля ишемического инсульта среди повторных инсультов составила 87,5%, внутримозгового кровоизлияния – 7,1%, субарахноидального кровоизлияния – 0,9%, инсульта неуточненной этиологии – 4,6%. Показатель распространенность повторного инсульта среди всех инсультов в 2009 г. составил 25,5%. За период исследования наблюдались изменения показателя, не превышающие значения 2009 г. Распространенность повторного инсульта в молодом возрасте составила13,2% случаев, в среднем – 19,1%, в пожилом– 24,1%, в старческом – 23,3%. Летальность при повторных инсультах составила, при ишемическом инсульте – 18,2%, внутримозговом кровоизлиянии – 41,7%, субарахноидальном кровоизлиянии – 34,7%, инсульте неуточненной этиологии – 43,4%.
Выводы. За период исследования наблюдались изменения основных эпидемиологических показателей повторного инсульта в регионах РФ. Несмотря на наметившиеся позитивные изменения, проблема повторного инсульта остается актуальной.
Ключевые слова: повторный инсульт, заболеваемость, смертность, распространенность.

✉o.klochihina@mail.ru
Для цитирования: Стаховская Л.В., Клочихина О.А. Анализ эпидемиологических показателей повторных инсультов в регионах Российской Федерации (по итогам территориально-популяционного регистра 2009–2014 гг.). Consilium Medicum. 2016; 18 (9):

?

L.V.Stakhovskaia, O.A.Klochikhina✉

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

Key words: recurrent stroke, incidence, mortality, case fatality, prevalence.
✉o.klochihina@mail.ru
For citation: Stakhovskaya L.V., Klochikhina O.A. Consilium Medicum. 2016; 18 (9):

Введение

Повторные инсульты относятся к числу важнейших проблем современной неврологии и составляют от 5 до 31% всех инсультов [1–3]. По данным разных авторов, в первые 7 дней от начала заболевания повторные инсульты развиваются у 7–8% заболевших, в первые 14 дней – у 14–15%, в течение 1-го года – до 27%, в течение 5 лет – до 53 % [4, 5]. При повторном инсульте летальный исход наступает в 1,5 раза чаще, а среди выживших больных отмечается более тяжелая инвалидизация, чем при первичном [6, 7]. Повторным инсультам в медицинской литературе посвящено ограниченное число работ, отражающих лишь отдельные аспекты данной проблемы [8, 9]. Многие аспекты данного направления остаются недостаточно изученными, особенно это касается вопросов эпидемиологии, патогенеза, а также причин, предрасполагающих к

Рис. 1. Распространенность патогенетических типов инсульта среди первичных и повторных инсультов (%), 2009–2014 гг.

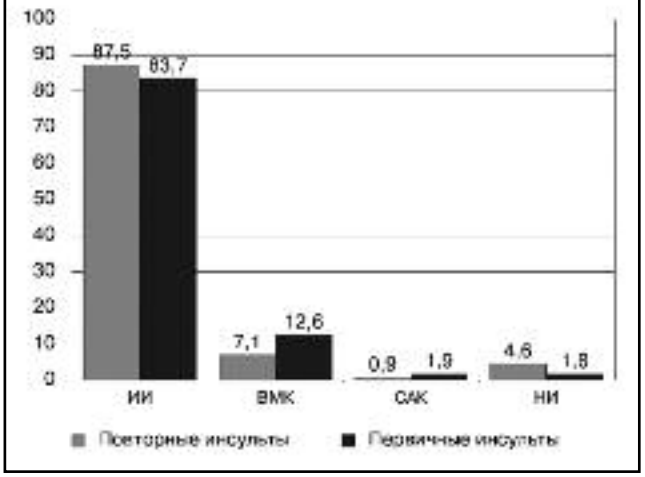
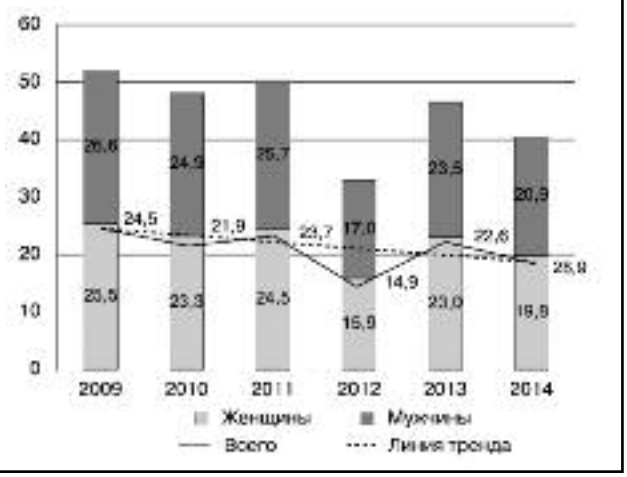


Рис. 2. Динамика распространенности повторных инсультов в регионах РФ (%), 2009–2014 гг.



возникновению повторного инсульта [10, 11].

Цели и задачи исследования – изучить динамику распространенности повторных инсультов в регионах Российской Федерации. Провести анализ показателей заболеваемости, смертности и летальности при повторных инсультах с целью оптимизации диагностических, лечебных и профилактических мероприятий.

Материалы и методы

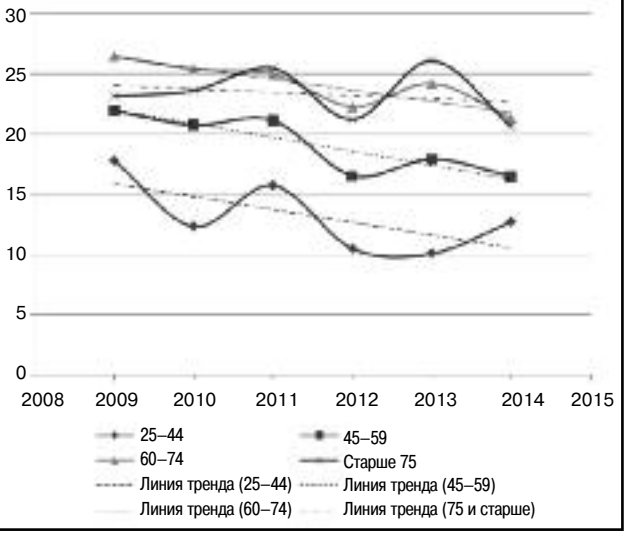
Исследование проведено в рамках многоцентрового изучения эпидемиологии инсульта в разных регионах РФ методом территориально-популяционного регистра с 2009 по 2014 г. В течение 6-летнего периода был проведен анализ 36 283 случаев инсульта, в том числе 8 144 случаев повторных инсультов. К повторным инсультам относился случай инсульта, если от начала любого предыдущего эпизода инсульта прошло более 28 дней. Диагностика типов инсульта соответствовала критериям Международной классификации болезней 10-го пересмотра. Диагноз верифицирован на основании методов нейровизуализации (компьютерная томография – КТ и магнитно-резонансная томография – МРТ), в случае летального исхода - аутопсии. Отдельно проведен анализ эпидемиологических показателей повторного инсульта в возрастных группах 25–44 года, 45–59 лет, 60–74 года, 75 и старше, а также при разных патогенетических типах инсульта.

Оценивались основные эпидемиологические характеристики инсульта, представленные согласно руководству Всемирной организации здравоохранения [12]:

- распространенность типов инсульта определялась соотношением доли инсультов определенного типа ко всем случаям инсульта (первичного или повторного), и выражалась в процентах;
- распространенность повторного инсульта или доля повторного инсульта определялась по отношению ко всем случаям инсульта, произошедшим в данном календарном году, и выражалась в процентах;
- заболеваемость – частота новых случаев инсульта – количество случаев инсульта, стандартизованное на 1 тыс. жителей изучаемого района за год;
- смертность – частота случаев инсульта с летальным исходом, стандартизованная на 1 тыс. жителей изучаемого района за год;
- летальность – соотношение случаев инсульта, закончившихся летально (случаи смерти в течение 28 дней от начала заболевания), ко всем зарегистрированным случаям инсульта (летальным и нелетальным) в изучаемом районе в определенный период времени – рассчитывалась в процентах.

При обработке данных использовались пакет статистических программ SAS 8,0. Для расчета заболеваемости и смертности использовался метод прямой стандартизации. За стандарт принималось распределение численности мужчин и женщин по возрастным группам для каждого района исследования в год. Изменение тенденции показателей определялось с помощью метода аппроксимации.

Рис. 3. Динамика распространенности повторных инсультов в разных возрастных группах в регионах РФ (%), 2009–2014 гг.



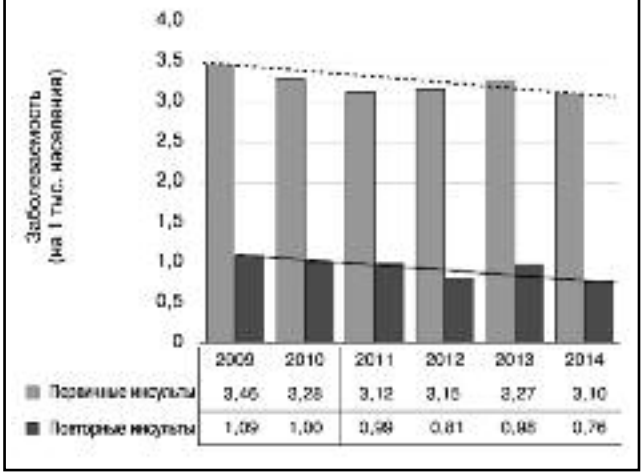
Результаты

Повторные инсульты в большинстве случаев были представлены ишемическими (ИИ). Их доля среди повторных инсультов за период 2009–2014 гг. составила 87,5% (рис. 1). Международные исследования подтверждают доминирующую долю ИИ среди повторных инсультов, кроме того, подавляющая доля исследований повторных инсультов посвящена повторным ИИ, не затрагивая повторные инсульты других патогенетических типов [13–15].

Внутримозговые кровоизлияния (ВМК) среди повторных инсультов выявлены в 7,1%, субарахноидальные кровоизлияния (САК) в 0,9% случаев. В последние годы кровоизлияния (ВМК и САК) описываются как отсроченные ятрогенные проявления медикаментозной терапии или длительного применения антикоагулянтных препаратов [16, 17].

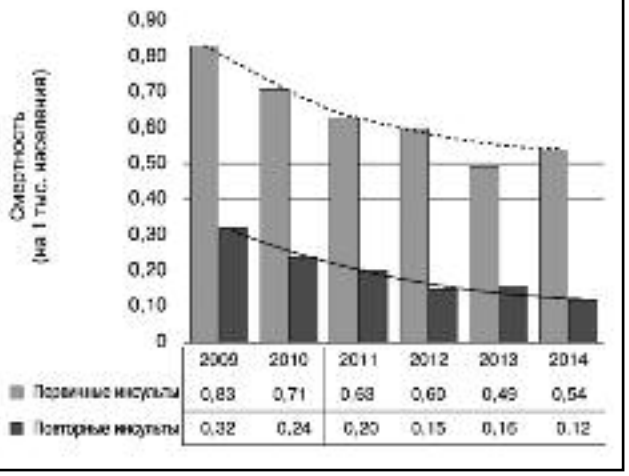
Инсульт неуточненной этиологии (НИ) среди повторных инсультов зарегистрирован в 4,6%. Достаточно высокая распространенность НИ, превышающая данный показатель при первичных инсультах (1,8%), вероятно, об-

Рис. 4. Показатели заболеваемости первичными и повторным инсультами в регионах РФ, 2009–2014 гг.



	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Первичные инсульты	3,46	3,28	3,12	3,16	3,27	3,10
Повторные инсульты	1,09	1,00	0,98	0,81	0,95	0,79

Рис. 5. Показатели смертности от первичных и повторных инсультов в регионах РФ, 2009–2014 гг.



	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Первичные инсульты	0,83	0,71	0,63	0,60	0,49	0,54
Повторные инсульты	0,32	0,24	0,20	0,15	0,16	0,12

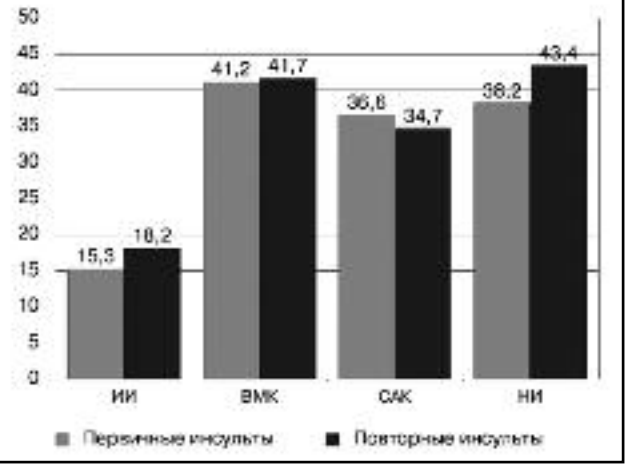
условлена более тяжелым течением повторных инсультов, коротким временем от начала болезни до наступления летального исхода и, зачастую, невозможностью проведения КТ/МРТ.

Распространенность повторного инсульта среди всех инсультов в 2009 г. составила 25,5% (26,6% среди мужчин и 24,5% среди женщин); рис. 2. В течение 2009–2014 гг. наблюдались изменения показателя, не превышающие значения показателя 1-го года исследования. В 2012 г. зарегистрирован минимальный за период исследования показатель распространенности повторного инсульта – 14,9% (17,0 – мужчины, 15,9 – женщины), однако в 2013 и 2014 гг. был отмечен их прирост. В целом с 2009 до 2014 гг. выявляется тенденция к снижению частоты повторных инсультов. Для изучения изменений тенденции показателя был использован метод аппроксимации с помощью линейного полинома, которые выявил позитивный тренд, что позволяет оценить эффективность внедрения методов вторичной профилактики инсульта.

Анализ распространенности повторного инсульта в разных возрастных группах (рис. 3) показал, что в возрастной группе 25–44 года доля повторного инсульта была минимальной и изменялась в разные годы исследования от 10,1% до 17,8%. В более старших возрастных группах (45–59 и 60–74 года) показатель распространенности повторного инсульта увеличивался. Важно отметить, что в группе 75 лет и старше показатель претерпевал изменения по отношению к более молодой возрастной группе; так, в 2009, 2010 и 2014 г. максимальная доля повторного инсульта зарегистрирована в возрастной группе 60–74 года, а в 2011 и 2013 г. максимальные показатели зарегистрированы в возрастной группе 75 лет и старше. В целом, распространенность повторных инсультов за период исследования (2009–2014 гг.) в возрастных группах распределилась следующим образом: 25–44 года – 13,2%, 45–59 лет – 19,1%, 60–74 года – 24,1%, 75 лет и старше – 23,3%. Полученные данные вносят понимание риска повторного инсульта в зависимости от возраста для обеспечения дополнительных мер по вторичной профилактике инсульта. Аппроксимация с помощью линейного полинома выявила позитивный тренд динамики повторного инсульта, менее выраженный в старшей возрастной группе.

Заболеваемость повторным инсультом в 2009 г. составила 1,09 случая на 1 тыс. населения, в течение всего периода исследования наблюдались ее колебания, и в 2014 г. зарегистрировано ее минимальное значение – 0,79 на 1 тыс. населения (рис. 4). Сравнение заболеваемости первичными и повторными инсультами указывает на общие тенденции показателя. Заболеваемость первичным инсультом превышала данный показатель при повторном инсульте более чем в 3 раза в течение всего периода исследования. Метод аппроксимации с использованием линейного полинома позволил выявить позитивные тенденции изменения показателя заболеваемости как для первичного, так и для повторного инсульта.

Рис. 6. Показатели летальности при первичных инсультах в разных регионах РФ, 2009–2014 гг. (%).



Смертность от повторного инсульта демонстрировала снижение показателя за период 2009–2012 гг. (0,32; 0,24; 0,20; 0,15 случаев на 1 тыс. населения соответственно); рис. 5. Незначительное повышение показателя зарегистрировано в 2013 г. (0,16) со снижением в 2014 г. (0,12). На рис. 5 представлены показатели смертности при первичном и повторном инсульте, так, более высокий показатель смертности зарегистрирован при первичном инсульте, который в 2–3 раза превышал аналогичный показатель при повторном инсульте в разные годы исследования. При сравнении показателей смертности от первичного и повторного инсульта наблюдались схожие тенденции за период 2009–2012 гг, однако в 2014 г. зарегистрировано повышение смертности от первичных инсультов при снижении смертности от повторных. Данная ситуация позволяет оценить последовательность мер по вторичной профилактике инсульта. Оценка тенденции показателей смертности с помощью метода аппроксимации на основе полинома 2-й степени демонстрирует убывающий тренд как для первичного, так и для повторного инсульта.

Общеизвестно, что летальность при повторных инсультах превышает данный показатель при первичных инсультах [19]. Показатель летальности за период 2009–2014 гг. при ИИ составил при первичных инсультах 15,3%, при повторных – 18,2% (рис. 6). При ВМК, САК и НИ зарегистри-

рованы более высокие показатели летальности как при первичном, так и при повторном инсульте. Минимальные различия летальности при первичном и повторном инсульте зарегистрированы при ВМК (41,2 и 41,7%). При первичных САК летальность была незначительно ниже, чем при повторных (36,6 и 34,7%), что, вероятно, связано с патофизиологической картиной САК, обусловленной зачастую анатомическими дефектами или аневризмами. Максимально высокая летальность – 43,4% – зарегистрирована при повторном НИ, при первичном НИ данный показатель составил 38,2%. Высокие показатели летальности при НИ обусловлены тяжестью заболевания, и, как правило, более старшим возрастом начала НИ.

Выводы

1. Наметилась тенденция к снижению заболеваемости повторным инсультом.
2. Зарегистрировано снижение смертности от повторного инсульта.
3. Наметилась тенденция к уменьшению доли повторного инсульта среди всех инсультов.
4. Летальность при повторном инсульте превышает подобный показатель при первичном инсульте при ИИ, ВМК и НИ.

Литература/References

1. Парфенов В.А., Гурак С.В. Повторный ишемический инсульт и его профилактика у больных с артериальной гипертонией. Журн. неврологии и психиатрии. Инсульт 2005; 14: 3–7. / Parfenov V.A., Gurak S.V. Povtornyi ishemicheskii insul't i ego profilaktika u bol'nykh s arterial'noi gipertoniei. Zhurn. nevrologii i psikhiatrii. Insul't 2005; 14: 3–7. [in Russian]
2. Asberg S, Henriksson KM, Farahmand B et al. Ischemic stroke and secondary prevention in clinical practice. Stroke 2010; 41: 1338–42.
3. Вербицкая С.В., Парфенов В.А. Вторичная профилактика инсульта в амбулаторных условиях. Неврол. журн. 2011; 1: 42–6. / Verbitskaia S.V., Parfenov V.A. Vtorichnaia profilaktika insul'ta v ambulatornykh usloviiakh. Nevrol. zhurn. 2011; 1: 42–6. [in Russian]
4. Petty GW, Brown RD, Whisnant JP, Sicks JD et al. Survival and recurrence after first cerebral infarction A population-based study in Rochester, Minnesota, 1975 through 1989. Neurology 1998; 50 (1): 208–16.
5. Afilalo J, Duque G, Steele R et al. Statins for secondary prevention in elderly patients: a hierarchical bayesian meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2008; 51: 37–45.
6. Amarenko P, Bogouslavsky J, Callahan A 3rd et al. For the SPARCL investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med 2006; 355: 549–59.
7. Рябова В.С. Отдаленные последствия мозгового инсульта (по материалам регистра). Журнал невропатологии и психиатрии. 1986; 4: 532–6. / Riabova V.S. Otdalennye posledstviia mozgovogo insul't a (po materialam registra). Zhurnal nevropatologii i psikhiatrii. 1986; 4: 532–6. [in Russian]
8. Харакоз О.А., Канорский С.Н., Чирва Н.Н. и др. Отдаленная выживаемость больных, перенесших инсульт, и проблема контроля факторов сердечно-сосудистого риска (по данным регистра инсульта в Краснодаре). Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. Инсульт (Прил.). 2004; 10: 66–72. / Kharakoz O.A., Kanorskii S.N., Chirva N.N. i dr. Otdalennaia vyzhivaemost' bol'nykh, perenesshikh insul't, i problema kontrolia faktorov serdechno-sosudistogo riska (po dannym registra insul'ta v Krasnodare). Zhurn. nevrologii i psikhiatrii im. S.S.Korsakova. Insul't (Pril.).2004; 10: 66–72. [in Russian]
9. Стародубцева О.С., Бегичева С.В. Анализ заболеваемости инсультом с использованием информационных технологий. Фундаментальные исследования. 2012; 8–2: 424–7. / Starodubtseva O.S., Begicheva S.V. Analiz zabolevaemosti insul'tom s ispol'zovaniem informatsionnykh tekhnologii. Fundamental'nye issledovaniia. 2012; 8–2: 424–7. [in Russian]
10. Парфенов В.А., Вербицкая С.В. Вопросы вторичной профилактики инсульта у больных с артериальной гипертонией. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. Инсульт (Прил.). 2003; 9: 23–5. / Parfenov V.A., Verbitskaia S.V. Voprosy vtorichnoi profilaktiki insul'ta u bol'nykh s arterial'noi gipertoniei. Zhurn. nevrologii i psikhiatrii im. S.S.Korsakova. Insul't (Pril.). 2003; 9: 23–5. [in Russian]
11. Семак А.Е., Смычек В.Б, Карнацевич Ю.С., Дражина Л.С. Прогнозирование повторных мозговых инсультов. Юбилейный сборник к 100-летию клиники Аствацатурова. СПб, 1997; с. 178–9. / Semak A.E., Smychek V.B, Karnatsevich Iu.S., Drazhina L.S. Prognozirovanie povtornykh mozgovykh insul'tov. Iubileinyi sbornik k 100-letiiu kliniki Astvatsaturova. SPb, 1997; s. 178–9. [in Russian]
12. WHO. WHO STEPS Stroke manual: the WHO STEP wise approach to stroke surveillance. Geneva: World Health Organization, 2006. Available at: http://www.who.int/chp/steps/Manual.pdf (accessed Dec 19, 2006).
13. Улимбашева Э.С., Берсекова Л.С., Чудопал С.М. Повторный ишемический инсульт, его профилактика и реабилитация у больных с артериальной гипертензией. Вестн. КБГУ. Мед. науки. 2006; 9: 37. / Ulimbasheva E.S., Bersekova L.S., Chudopal S.M. Povtornyi ishemicheskii insul't, ego profilaktika i reabilitatsiia u bol'nykh s arterial'noi gipertenziei. Vestn. KBGU. Med. nauki. 2006; 9: 37. [in Russian]
14. Predictors of Mortality in Patients With Lacunar Stroke in the Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes Trial. Stroke 2014; 45: 2989–94.
15. Patients With Ischemic Stroke and Incident Atrial Fibrillation: A Nationwide Cohort Study. Stroke 2015; 46:2432–7.
16. Kakar P, Charidimou A, Werring DJ. Cerebral microbleeds: a new dilemma in stroke medicine. JRSM Cardiovascular Dis 2012; 1 (8): 2048004012474754. doi:10.1177/2048004012474754.
17. Gattellari M, Goumas C, Worthington J. Declining Rates of Fatal and Nonfatal Intracerebral Hemorrhage: Epidemiological Trends in Australia. J Am Heart Association Cardiovascular and Cerebrovascular Disease. 2014; 3 (6): e001161. doi:10.1161/JAHA.114.001161.
18. Хельсингборгская декларация по ведению больных с инсультом в Европе. Неврол. журн. 1997; 1: 50–6. / Khel'singborgskaia deklaratsiia po vedeniiu bol'nykh s insul'tom v Evrope. Nevrol. zhurn. 1997; 1: 50–6. [in Russian]
19. Cabral NL, Muller M, Franco SC et al. Three-year survival and recurrence after first-ever stroke: the Joinville stroke registry. BMC Neurology 2015; 15: 70. doi:10.1186/s12883-015-0317-1.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Стаховская Людмила Витальевна – д-р мед. наук, проф., дир. НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ФГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Клочихина Ольга Анатольевна – ст. науч. сотр. НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ФГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: o.klochihina@mail.ru

Богатырева Мадина Джанибековна – канд. мед. наук, ассистент каф. психиатрии, психотерапии и медицинской психологии с курсом неврологии ФГБОУ ВО СтГМУ

Чугунова Саргылана Афанасьевна – канд. мед. наук, доц. каф. неврологии и психиатрии ФГАОУ ВО СВФУ им. М.К.Аммосова

К вопросу о природе «правополушарной» нейропсихологической симптоматики[1] при инсультах в бассейне левой среднемозговой артерии

М.С.Ковязина✉, Н.А.Варако

ФГБОУ ВПО Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова. 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1
В статье обсуждается проблема особенностей нейропсихологических синдромов при сосудистой патологии головного мозга, в частности при инсультах в бассейне левой средней мозговой артерии. Поднимаются вопросы, связанные с объяснением появления нейропсихологических симптомов дисфункции правой гемисферы при поражениях левого полушария мозга.
Ключевые слова: нейропсихологическая симптоматика, сосудистая патология головного мозга, типы научной рациональности.

✉kms130766@mail.ru
Длоя цитирования: Ковязина М.С., Варако Н.А. К вопросу о природе «правополушарной» нейропсихологической симптоматики при инсультах в бассейне левой среднемозговой артерии. Consilium Medicum. 2016; 18 (9):

The origins of "right-hemispheric" neuropsychological symptoms after left middle cerebral artery stroke

M.S.Kovyazina✉, N.A.Varako

M.V.Lomonosov Moscow State University. 119991, Russian Federation, Moscow, Leninskie gory, d. 1
The article discusses the problem of features of neuropsychological syndromes in vascular pathology of the brain, particularly in stroke in the basin of the left middle cerebral artery. Raises issues related to the explanation of the appearance of symptoms of neuropsychological dysfunction right hemisphere in lesions of the left hemisphere of the brain.
Key words: neuropsychological symptoms, vascular brain pathology, types of scientific rationality.

✉kms130766@mail.ru
For citation: Kovyazina M.S., Varako N.A. The origins of "right-hemispheric" neuropsychological symptoms after left middle cerebral artery stroke Consilium Medicum. 2016; 18 (9):

Нейропсихологические синдромы при сосудистой патологии головного мозга

Сосудистые заболевания головного мозга являются актуальной проблемой не только для медицины, но и для клинической психологии. Решению этой проблемы в настоящее время уделяется пристальное внимание из-за высоких показателей заболеваемости и инвалидизации [7, 31, 32]. Самым распространенным видом сосудистой патологии головного мозга является острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) или инсульт (геморрагический или ишемический).

Благодаря ряду проведенных исследований было показано, что при нарушениях мозгового кровообращения возникает сложный комплекс нейропсихологических симптомов, среди которых самыми выраженными являются нарушения движений, речи и памяти. Все эти расстройства имеют разную клинику и разное обратное развитие в зависимости от характера мозгового инсульта [1–3, 8, 10, 19, 22, 25, 28, 33, 35].

Прямой перенос нейропсихологической «локальной» синдромологии в клинику сосудистых расстройств, диффузных по своим механизмам и клиническим проявлениям, является некорректным. Впервые эта проблема была четко обозначена в книге, посвященной описанию расстройств памяти при аневризмах передней соединительной артерии (А.Р.Лурия и соавт., 1970) [18]. Заложенные в ней представления об особенностях синдромов сосудистой этиологии, в том числе и в нейропсихологическом аспекте, являются актуальными, что нашло подтверждение в более поздних работах [4, 15, 23, 20]. Как пишет Н.К.Корсакова, во-первых, эти синдромы «...не являются суммой локальных симптомов, облигатных для включенных в патологический процесс различных мозговых структур, входящих в общую зону кровоснабжения в том или ином сосудистом бассейне. Степень выраженности ожидаемых симптомов и полнота их паттернов разнообразны» [13, 40]. Во-вторых, в этих синдромах «...даже классические «локальные» симптомы приобретают ...специфические черты». В-третьих, «...следует иметь в виду возможность появления симптомов от зон мозга, относящихся к сосудистым бассейнам, не включенным в патологический процесс. Это обусловлено онтогенетическими особенностями кровотока, наличием зон смешанного кровоснабжения, динамичностью появления наблюдаемых расстройств высших психических функций (ВПФ), компенсаторно-адаптационными изменениями гемодинамики в виде генерализованной реакции на патологию в системе васкуляризации. Последнее представляется важным для нейропсихологической диагностики, поскольку при этом возникают симптомы со стороны глубинных структур мозга или системно связанных по кровотоку симметричных отделов противоположной гемисферы»[13–15]. Так, например, степень выраженности и структура нейропсихологических синдромов у больных с тромбозом средней мозговой артерии (СМА) зависит от возможностей коллатерального кровоснабжения через корковые анастомозы из передней и задней мозговых артерий, поэтому существенное значение имеет состояние кровообращения в этих сосудистых бассейнах, а также общие условия гемодинамики, в том числе и внецеребрального генеза.

Нейропсихологическая симптоматика при инсультах СМА

Наиболее ярко нарушения ВПФ наблюдаются при инсультах в бассейне СМА, так как она обеспечивает кровоснабжение всей латеральной поверхности каждого полушария мозга [7, 19, 22]. В центре нейропсихологического синдрома оказывается комплекс речевых нарушений, характерных для всех, кроме динамической, форм афазий. Отмечается высокая частота встречаемости сенсорной афазии, однако не изолированно, а совместно с симптомами других форм афазий.

[1]«Правополушарная» нейропсихологическая симптоматика – это нарушения высших психических функций, характерные для поражений правого полушария головного мозга.

Л.Г.Столярова (1970 г.) показала зависимость клинической картины афазии от вида инсульта [34]. К основным особенностям афазии после геморрагического инсульта относятся: сохранение на всем протяжении восстановительного периода; высокий темп и значительная степень восстановления речевых функций; выраженная диссоциация в темпе и степени восстановления по сравнению с темпом и степенью восстановления двигательных функций. Отмечается также, что при геморрагическом инсульте афатические расстройства возникают несмотря на то, что очаг кровоизлияния находится далеко от корковых речевых зон. Тяжесть афазии определяется глубиной расположения очага. При ишемическом инсульте были выявлены следующие особенности: форма и тяжесть речевого расстройства зависят от уровня поражения сосудистого бассейна, от характера поражения сосуда; очаг размягчения всегда располагается в бассейне левой СМА и захватывает кору, подлежащее белое вещество моторной и сенсорной речевых областей головного мозга. И.М.Тонконогий (1968 г.) отмечает, что тяжесть афазии при ишемическом инсульте определяется размерами очага поражения [35]. Он же на большом клиническом материале показал, что ишемические инсульты приводят к развитию афазий в 2 раза чаще, чем геморрагические, и тяжесть при первых значительно больше. Б.С.Виленский и Н.Н.Яхно (2007 г.) отмечают, что при ишемическом инсульте топическая характеристика симптомов соответствует поражению определенного артериального бассейна, а при геморрагическом – топическая характеристика симптомов соответствует «масляному пятну» [7].

Кроме нарушений речи, при ОНМК СМА также обнаруживаются дефекты акустического и оптико-пространственного гнозиса, расстройства праксиса. Особое место занимают модально-специфические нарушения памяти, соответствующие тем мозговым зонам, которые объединены данным сосудистым бассейном[15, 27, 33, 35].

Наиболее полно нейропсихологические синдромы при инсультах в бассейне левой СМА были изучены Н.Г.Малюковой (2002 г.) [19]. Автор выделила четыре варианта нейропсихологических синдромов: с преобладанием речевой симптоматики от премоторно-префронтальной, нижнетеменной, височной и теменно-затылочной областей коры головного мозга. Интересно, что наряду с симптоматикой, свидетельствующей о дисфункции левой гемисферы, в каждый из четырех вариантов синдромов входит и симптоматика, характерная для дисфункции правого полушария головного мозга. При этом нейропсихологическая симптоматика от правого полушария, проявляющаяся при поражении левого, носит в основном диффузный характер. Однако можно отметить тенденцию к ее симметричности, т.е. в синдроме с речевой симптоматикой при поражении левых премоторно-префронтальных отделов преимущественно преобладают симптомы от передних отделов правой гемисферы; в синдроме с речевой симптоматикой от левых нижнетеменных отделов преобладают правополушарные симптомы со стороны теменных отделов; в синдроме с ведущими речевыми нарушениями по левому височному типу превалируют симптомы дисфункции височных отделов правого полушария; в синдроме с речевой симптоматикой, характерной для поражения левых теменно-затылочных отделов, преобладают теменно-затылочные симптомы со стороны правого полушария мозга.

И.М.Тонконогий (1968 г.) [35] описал случаи сенсорной афазии, возникшие вследствие сосудистых нарушений, где наряду с речевыми расстройствами, нарушениями письма, чтения, счета отмечались эйфория и благодушие в эмоциональной сфере, пальцевая агнозия, нарушения в срисовывании и рисовании по памяти сложных геометрических фигур.

А.В.Харитонова (2001 г.) [39], обратив внимание при поражении левого полушария на частоту встречаемости симптоматики, свидетельствующей о дисфункции правой гемисферы, в течение 1,5 лет наблюдала за больными, имеющими сосудистые поражения разных областей правого и левого полушарий мозга. В результате наблюдений было обнаружено, что афазические расстройства многообразны и часто неспецифичны для пораженного очага мозга.

Экспериментальная часть

В 2007 г. на базе Федерального научно-методического Центра патологии речи и нейрореабилитации (ЦПРиН) города Москвы[2] нами было проведено пилотажное исследование, направленное на выявление наиболее и наименее часто встречающихся нарушений психических функций, свидетельствующих о дисфункции правого полушария, которые наблюдаются у больных с ОНМК в бассейне левой СМА. Были обследованы 30 человек (20 мужчин и 10 женщин в возрасте от 44 до 66 лет), из которых у 20 пациентов был ишемический, а у 10 пациентов – геморрагический инсульт.

После инсультов в левой СМА чаще всего встречаются нарушения в сфере слухоречевой и зрительной памяти (трудности воспроизведения порядка запоминаемых стимулов, контаминации и отсутствие «фактора края»), нарушения в сфере зрительно-пространственного гнозиса (трудности передачи перспективы, метрические ошибки). Реже встречались структурно-топологические ошибки, чрезмерная реалистичность в рисунках предметных изображений и хаотичная стратегия при копировании в пробах на зрительно-пространственное восприятие.

При ишемическом инсульте наиболее часто отмечались трудности определения времени по «немым» часам и трудности опознания эмоциональных выражений лиц. Наименее часто встречались трудности в узнавании предметных изображений по фрагменту, в узнавании бытовых шумов и локализации звуков в пространстве.

При геморрагическом инсульте наиболее часто встретились ошибки при опознании эмоций, узнавании предметных изображений по фрагменту. Наименее часто встречались трудности определения времени на «немых» часах, идентификации лиц. В группе больных с геморрагическим инсультом количество ошибок было значительно меньше, чем в группе больных с ишемическим инсультом.

Данных о симптомах дисфункции правого полушария, входящих в нейропсихологические синдромы при патологии левой гемисферы, крайне мало, и они не носят четкого, структурированного характера, а зачастую и вовсе противоречивы [36, 37]. В этой связи особый интерес приобретает исследование, проведенное Н.А.Варако и Н.К.Корсаковой (2005 г.) [6].

Выход нейропсихологии за пределы локальной мозговой патологии, интенсивно осуществляющийся в течение последних десятилетий, с еще большей остротой поставил вопрос о необходимости рассмотрения детерминант патогенеза симптома нарушений ВПФ при разных диффузных церебральных дисфункциях. К последним относятся, в частности, изменения в работе мозга, вызванные хроническим подъемом артериального давления (АД). При этом необходимо отметить, что артериальная гипертензия (АГ) является одной из наиболее частых причин инсульта.

В исследовании Н.А.Варако, Н.К.Корсаковой (2005 г.) рассматриваются три детерминанты формирования когнитивного дефицита в пожилом возрасте у больных АГ. Во-первых, это возрастные изменения, происходящие в центральной нервной системе. К ним относится, в первую очередь, снижение показателей энергетического и нейроди-

[2]В статье используются данные дипломной работы А.В.Черняк, выполненной под руководством М.С.Ковязиной в 2007 г.

намического обеспечения психической активности [16]. Во-вторых, это изменения в нервной системе, обусловленные именно АГ: гипертензия приводит к поражению проводящих путей (лейкоараиозису), создавая, таким образом, особую ситуацию взаимодействия между разными зонами мозга. Кроме того, стойкое диффузное нарушение мозгового кровообращения обусловливает дисфункцию определенных зон мозга. В-третьих, есть основания полагать, что имеются и такие причины когнитивного снижения, как перестройки в работе нервной системы, связанные с мобилизацией адаптационных процессов [42].

В связи с обозначенным кругом вопросов проводилось специальное исследование больных (100 человек) в возрасте от 58 до 80 лет (средний возраст 65,9±8,9 года) с нелеченой или неэффективно леченной эссенциальной АГ 1–2-й степени по классификации Всемирной организации здравоохранения 1999 г. (казуальное значение систолического АД 140–179 мм рт. ст. и/или диастолического АД 90–109 мм рт. ст.). Длительность заболевания составляла 17,3±5,6 года. Исследования были выполнены в ГКБ №33 им. проф. А.А.Остроумова [5, 21, 26].

Авторы отмечают, что в целом при имеющемся сходстве с нормальным старением когнитивные функции у больных АГ характеризовались целым рядом отличий. Имели место выраженные нарушения программирования, контроля и регуляции, распространявшиеся на все виды психической деятельности и аналогичные тем, которые наблюдались у здоровых испытуемых на начальных стадиях деменции [30]. Кроме того, нарушения пространственного анализа и синтеза встречались значительно чаще, чем в норме, и характеризовались наличием таких видов ошибок, которые в большей степени характерны для патологических форм старения. В то же время важно, что наименее выраженные различия выявлялись в энергетическом и нейродинамическом обеспечении психических процессов. Иными словами, по уровню функционирования глубинных структур пациенты с АГ очень близки к норме.

Последнее обстоятельство не позволяет интерпретировать описанный выше гипертонический синдром как нейрокогнитивное расстройство исключительно сосудистой природы. Хорошо известно, что при разных проявлениях расстройств мозгового кровообращения нейропсихологическая диагностика выявляет наиболее отчетливо выраженную дисфункцию именно глубинных структур мозга [15].

Дисфункция лобных долей мозга (особенно в левой гемисфере) вообще не определяет статус психического функционирования при нормальном старении [15]. А степень выраженности и частота встречаемости ограничений в зрительно-пространственной сфере у больных с АГ аналогичны таковым при деменциях. Таким образом, причинами нейрокогнитивного снижения при АГ являются не только изменения мозгового кровообращения или возрастные церебральные дисфункции. Становится правомерной гипотеза о связи нейрокогнитивной картины при АГ с мобилизацией адаптационных процессов, что приводит к так называемому обкрадыванию ВПФ, в первую очередь, связанных с работой задних отделов правой гемисферы мозга, что отмечалось рядом авторов достаточно давно [24, 38].

Обсуждение результатов

К настоящему времени в нейронауке накоплено достаточное количество данных о непосредственном участии задней ассоциативной зоны правого полушария мозга в обеспечении адаптации к изменению разных факторов [11, 12, 17, 29]. Естественно думать, что речь может идти о таком факторе, как изменение соматического и психического состояния человека. С учетом относительной константности индивидного уровня энергетического обеспечения активности представляется реальным его перераспределение на выполнение такой жизненно важной задачи, как адаптация. Именно по этой причине и происходит упомянутое выше «обкрадывание» ВПФ.

Таким образом, нейропсихологические синдромы, выявляемые у больных, перенесших инсульт в левой гемисфере, в своей основе имеют множество факторообразующих составляющих, связанных с уже имеющейся на момент инсульта патологией мозгового кровообращения, наличием зон «обкрадывания» и мобилизацией адаптационных механизмов, непосредственно связанных с правой гемисферой.

На природу «правополушарных» симптомов можно смотреть с методологических позиций разного уровня. Для классической науки «...объекты представляются как простые системы, свойства которых однозначно определяются свойствами составляющих ее элементов. Сами же элементы вне системы и внутри нее обладают одними и теми же свойствами» (Ю.П.Зинченко, 2011) [9]. С этих позиций объяснение наличия симптомов дисфункции от непораженной гемисферы заходит в методологический тупик. В центре внимания неклассической методологии «...оказались сложные системы, фундаментальной характеристикой которых является наличие системных качеств целого, несводимых к свойствам образующих их элементов....целое не только не зависит от свойств составляющих частей, но и определяет эти свойства...» [9]. В логике этого уровня развития методологии науки «правополушарная» симптоматика может объясняться сложными взаимодействиями разных функциональных систем психики и особенностями их формирования в онтогенезе.

Для постнеклассической науки характерно рассмотрение объектов «...как саморегулирующихся систем..., которым присуща иерархия уровневой организации элементов и способность порождать новые уровни, оказывающие обратное воздействие на ранее сложившиеся, формируя новые, относительно самостоятельные подсистемы» [9]. Именно эти уровни позволяют рассматривать проблему наличия «правополушарной» симптоматики при нехарактерных для нее зонах поражения мозга. Человек является саморазвивающейся системой, и любое изменение, в первую очередь, патологическое, нарушающее функционирование ВПФ, неминуемо приводит к изменению общей конфигурации взаимодействий внутри и между средой, личностью и организмом. Такое расширение границ классического клинического анализа открывает возможность объединения в целостный синдром более высокого порядка те разрозненные составляющие клинической картины нарушений ВПФ, с которой сталкивается любой практикующий клиницист в повседневной практике, и это позволяет избежать редукции человека «целостного» к человеку «с симптомами повреждения» [41].

Литература/References

1. Бабенкова С.Б. Клинические синдромы поражения правого полушария мозга при остром инсульте. М.: Медицина, 1971. / Babenkova S.B. Klinicheskie sindromy porazheniia pravogo polushariia mozga pri ostrom insul'te. M.: Meditsina, 1971. [in Russian]
2. Бейн Э.С. Клиника и лечение афазий. Под общ. ред. Э.С.Бейн. София: Медицина и физкультура, 1970. / Bein E.S. Klinika i lechenie afazii. Pod obshch. red. E.S.Bein. Sofiia: Meditsina i fizkul'tura, 1970. [in Russian]
3. Боголепова А.Н. Высшие психические функции у больных в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.: Рос. мед. ун-т, 1997. / Bogolepova A.N. Vysshie psikhicheskie funktsii u bol'nykh v rannem vosstanovitel'nom periode ishemicheskogo insul'ta. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M.: Ros. med. un-t, 1997. [in Russian]
4. Буклина С.Б. Клинические и нейропсихологические аспекты атеросклеротических поражений магистральных артерий мозга. Нейропсихология сегодня. Под. ред. Е.Д.Хомской. М.: Изд-во МГУ, 1995; с. 122–33. / Buklina S.B. Klinicheskie i neiropsikhologicheskie aspekty aterosklerotycheskikh porazhenii magistral'nykh arterii mozga. Neiropsikhologiia segodnia. Pod. red. E.D.Khomskoi. M.: Izd-vo MGU, 1995; s. 122–33. [in Russian]

5. Варако Н.А. Динамика нейропсихологического синдрома при фармакотерапии гипотензивными препаратами у пожилых больных. Автореф. дис. ... канд. психол. наук. М.: МГУ имени М.В. Ломоносова, 2003. / Varako N.A. Dinamika neiropsikhologicheskogo sindroma pri farmakoterapii gipotenzivnymi preparatami u pozhilykh bol'nykh. Avtoref. dis. ... kand. psikhol. nauk. M.: MGU imeni M.V. Lomonosova, 2003. [in Russian]
6. Варако Н.А., Корсакова Н.К. О детерминантах формирования нейрокогнитивных расстройств при артериальной гипертензии в позднем возрасте. Вестн. Московского университета. Психология. 2005; 14 (4): 16–23. / Varako N.A., Korsakova N.K. O determinantakh formirovaniia neirokognitivnykh rasstroistv pri arterial'noi gipertenzii v pozdnem vozraste. Vestn. Moskovskogo universiteta. Psikhologiia. 2005; 14 (4): 16–23. [in Russian]
7. Виленский Б.С., Яхно Н.Н. Ишемический инсульт: справочник. СПб: Фолиант, 2007. / Vilenskii B.S., Iakhno N.N. Ishemicheskii insul't: spravochnik. SPb: Foliant, 2007. [in Russian]
8. Ермакова Н.Г., Крамаренко Л.И. Соотношение нейропсихологических и некоторых личностных показателей у постинсультных больных с право – и левополушарными очагами в процессе реабилитации. Нейропсихологические исследования в неврологии, нейрохирургии и психиатрии. Под ред. Л.И.Вассермана. Л.: Ленингр. н.-и. психоневрол. ин-т, 1981; с. 93–5. / Ermakova N.G., Kramarenko L.I. Sootnoshenie neiropsikhologicheskikh i nekotorykh lichnostnykh pokazatelei u postinsul'tnykh bol'nykh s pravo – i levopolusharnymi ochagami v protsesse reabilitatsii. Neiropsikhologicheskie issledovaniia v nevrologii, neirokhirurgii i psikhiatrii. Pod red. L.I.Vassermana. L.: Leningr. n.-i. psikhonevrol. in-t, 1981; s. 93–5. [in Russian]
9. Зинченко Ю. П. Методологические проблемы фундаментальных и прикладных психологических исследований. Национальный психологический журн. 2011; 1 (5): 42–9. / Zinchenko Iu. P. Metodologicheskie problemy fundamental'nykh i prikladnykh psikhologicheskikh issledovanii. Natsional'nyi psikhologicheskii zhurn. 2011; 1 (5): 42–9. [in Russian]
10. Зограбян А.С. Нарушения высших психических функций при субарахноидальных кровоизлияниях. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.: АМН СССР, НИИ нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко, 1983. / Zograbian A.S. Narusheniia vysshikh psikhicheskikh funktsii pri subarakhnoidal'nykh krovoizliianiiakh. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M.: AMN SSSR, NII neirokhirurgii im. N. N. Burdenko, 1983. [in Russian]
11. Казначеев В.П., Чуприков А.П. Функциональная асимметрия и адаптация человека. Функциональная асимметрия и адаптация человека. Под ред. В.П.Казначеева, С.Ф.Семенова, А.П.Чуприкова, А.А.Портнова. М.: Московский НИИ психиатрии МЗ РСФСР, 1976; с. 10–6. / Kaznacheev V.P., Chuprikov A.P. Funktsional'naia asimmetriia i adaptatsiia cheloveka. Funktsional'naia asimmetriia i adaptatsiia cheloveka. Pod red. V.P.Kaznacheeva, S.F.Semenova, A.P.Chuprikova, A.A.Portnova. M.: Moskovskii NII psikhiatrii MZ RSFSR, 1976; s. 10–6. [in Russian]
12. Ковязина М.С. Нейропсихологический синдром у больных с патологией мозолистого тела. Автореф. дис. ... д-ра. психол. наук. М.: МГУ имени М.В.Ломоносова, 2014. / Koviazina M.S. Neiropsikhologicheskii sindrom u bol'nykh s patologiei mozolistogo tela. Avtoref. dis. ... d-ra. psikhol. nauk. M.: MGU imeni M.V.Lomonosova, 2014. [in Russian]
13. Корсакова Н.К., Ковязина М.С. Особенности нейропсихологической диагностики при цереброваскулярных расстройствах. Избранные вопросы нейрореабилитации: материалы VII международного конгресса "Нейрореабилитация-2015" (Москва, 2–3 июня 2015 г.). М.: Союз реабилитологов России, 2015; с. 213–5. / Korsakova N.K., Koviazina M.S. Osobennosti neiropsikhologicheskoi diagnostiki pri tserebrovaskuliarnykh rasstroistvakh. Izbrannye voprosy neiroreabilitatsii: materialy VII mezhdunarodnogo kongressa "Neiroreabilitatsiia-2015" (Moskva, 2–3 iiunia 2015 g.). M.: Soiuz reabilitologov Rossii, 2015; s. 213–5. [in Russian]
14. Корсакова Н.К., Московичюте Л.И. Подкорковые структуры мозга и психические процессы. М.: Изд-во Моск. ун-та, 1985. / Korsakova N.K., Moskovichiute L.I. Podkorkovye struktury mozga i psikhicheskie protsessy. M.: Izd-vo Mosk. un-ta, 1985. [in Russian]
15. Корсакова Н.К., Московичюте Л.И. Клиническая нейропсихология. М.: Академия, 2003. / Korsakova N.K., Moskovichiute L.I. Klinicheskaia neiropsikhologiia. M.: Akademiia, 2003. [in Russian]
16. Корсакова Н.К., Прахт Н.Ю. Нейрокогнитивные изменения при нормальном физиологическом старении. Вестн. МГУ. Психология. 2001; 14 (4): 39–45. / Korsakova N.K., Prakht N.Iu. Neirokognitivnye izmeneniia pri normal'nom fiziologicheskom starenii. Vestn. MGU. Psikhologiia. 2001; 14 (4): 39–45. [in Russian]
17. Костерина Э.Ю. Нейропсихологический анализ состояния высших психических функций у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС при лечении церебролизином. I Международная конференция памяти А.Р.Лурия. Тезисы. М.: Российское психологическое общество, 1997; 51. / Kosterina E.Iu. Neiropsikhologicheskii analiz sostoianiia vysshikh psikhicheskikh funktsii u uchastnikov likvidatsii posledstvii avarii na ChAES pri lechenii tserebrolizinom. I Mezhdunarodnaia konferentsiia pamiati A.R.Luriia. Tezisy. M.: Rossiiskoe psikhologicheskoe obshchestvo, 1997; 51. [in Russian]
18. Лурия А.Р., Коновалов А.Н., Подгорная А.Я. Расстройства памяти в клинике аневризм передней соединительной артерии. М.: Изд-во Московского ун-та, 1970. / Luriia A.R., Konovalov A.N., Podgornaia A.Ia. Rasstroistva pamiati v klinike anevrizm perednei soedinitel'noi arterii. M.: Izd-vo Moskovskogo un-ta, 1970. [in Russian]
19. Малюкова Н.Г. Нейропсихологические синдромы при инсультах в бассейне левой средней мозговой артерии. Дис. ... канд. психол. наук. М.: МГУ имени М.В. Ломоносова, 2002. / Maliukova N.G. Neiropsikhologicheskie sindromy pri insul'takh v basseine levoi srednei mozgovoi arterii. Dis. ... kand. psikhol. nauk. M.: MGU imeni M.V. Lomonosova, 2002. [in Russian]
20. Мельникова Т.В., Антипенко Е.А., Романенко Ж.В. Высшие психические функции при постинсультных очаговых поражениях мозга в среднем и пожилом возрасте. А.Р.Лурия и психология 21 века. Под ред. Т.В.Ахутиной, Ж.М.Глозман. М.: ООО «Федоровец», 2003. / Mel'nikova T.V., Antipenko E.A., Romanenko Zh.V. Vysshie psikhicheskie funktsii pri postinsul'tnykh ochagovykh porazheniiakh mozga v srednem i pozhilom vozraste. A.R.Luriia i psikhologiia 21 veka. Pod red. T.V.Akhutinoi, Zh.M.Glozman. M.: OOO «Fedorovets», 2003. [in Russian]
21. Мартынов А.И., Остроумова О.Д., Корсакова Н.К. и др. Влияние длительной монотерапии моксонидином (физиотензом) на нейропсихологический статус и перфузию головного мозга у пожилых больных артериальной гипертензией. Журн. неврологии и психиатрии им.С.С.Корсакова. 2002; 3: 33–6. / Martynov A.I., Ostroumova O.D., Korsakova N.K. i dr. Vliianie dlitel'noi monoterapii moksonidinom (fiziotenzom) na neiropsikhologicheskii status i perfuziiu golovnogo mozga u pozhilykh bol'nykh arterial'noi gipertenziei. Zhurn. nevrologii i psikhiatrii im.S.S.Korsakova. 2002; 3: 33–6. [in Russian]
22. Московичюте Л.И. Нейропсихологические исследования в клинике сосудистых поражний головного мозга. Вестник Моск. ун-та. Психология. 1992; 2: 55–61. / Moskovichiute L.I. Neiropsikhologicheskie issledovaniia v klinike sosudistykh porazhnii golovnogo mozga. Vestnik Mosk. un-ta. Psikhologiia. 1992; 2: 55–61. [in Russian]
23. Московичюте Л.И. Асимметрия полушарий мозга на уровне коры и подкорковых образований. I Междунар. конф. памяти А.Р.Лурия: Сб. докл. Под ред. Е.Д.Хомской, Т.В.Ахутиной. М.: Российское психологическое общество, 1998; 96–101. / Moskovichiute L.I. Asimmetriia polusharii mozga na urovne kory i podkorkovykh obrazovanii. I Mezhdunar. konf. pamiati A.R.Luriia: Sb. dokl. Pod red. E.D.Khomskoi, T.V.Akhutinoi. M.: Rossiiskoe psikhologicheskoe obshchestvo, 1998; 96–101. [in Russian]
24. Московичюте Л.И., Сербиненко Ф.А., Смирнов Н.А., Филатов Ю.М. Нейропсихологический подход к выявлению синдромов обкрадывания передней, средней и задней мозговых артерий. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 1979; 79 (9): 1296–300. / Moskovichiute L.I., Serbinenko F.A., Smirnov N.A., Filatov Iu.M. Neiropsikhologicheskii podkhod k vyiavleniiu sindromov obkradyvaniia perednei, srednei i zadnei mozgovykh arterii. Zhurn. nevrologii i psikhiatrii im. S.S.Korsakova. 1979; 79 (9): 1296–300. [in Russian]
25. Оппель В.В. Восстановление речи после инсульта. Л.: Медицина, 1972. / Oppel' V.V. Vosstanovlenie rechi posle insul'ta. L.: Meditsina, 1972. [in Russian]
26. Остроумова О.Д., Корсакова Н.К., Варако Н.А. Артериальная гипертония у пожилых и состояние высших психических функций. возможности антигипертензивной терапии арифономретард в профилактике деменции. Системные гипертензии. 2009; 5 (4): 63–66. / Ostroumova O.D., Korsakova N.K., Varako N.A. Arterial'naia gipertoniia u pozhilykh i sostoianie vysshikh psikhicheskikh funktsii. vozmozhnosti antigipertenzivnoi terapii arifonomretard v profilaktike dementsii. Systemic Hypertension. 2009; 5 (4): 63–66. [in Russian]
27. Петанова Е.И. Психологическая коррекция функций внимания, памяти, пространственного мышления у больных, перенесших инсульт в процессе их реабилитации. Автореферат дис. ...канд. психол. наук. Л.: Лен. науч.-исслед. психоневролог. ин-т им. В.М.Бехтерева, 1991. / Petanova E.I. Psikhologicheskaia korrektsiia funktsii vnimaniia, pamiati, prostranstvennogo myshleniia u bol'nykh, perenesshikh insul't v protsesse ikh reabilitatsii. Avtoreferat dis. ...kand. psikhol. nauk. L.: Len. nauch.-issled. psikhonevrolog. in-t im. V.M.Bekhtereva, 1991. [in Russian]
28. Пинская Л.Б. Нейропсихологические синдромы у больных, перенесших инсульт с поражением глубинных и поверхностных отделов левого полушария. Заболевания органов дыхания и сердечно-сосудистой системы: Сб. науч. трудов. Ташкент: Ташкентский государственный медицинский институт, 1988; 4: 79–83. / Pinskaia L.B. Neiropsikhologicheskie sindromy u bol'nykh, perenesshikh insul't s porazheniem glubinnykh i poverkhnostnykh otdelov levogo polushariia. Zabolevaniia organov dykhaniia i serdechno-sosudistoi sistemy: Sb. nauch. trudov. Tashkent: Tashkentskii gosudarstvennyi meditsinskii institut, 1988; 4: 79–83 [in Russian]

29. Постнов В.Г., Корсакова Н.К., Литасова Е.Е., Ломиворотов В.Н. Морфофункциональные механизмы нервно-психических расстройств у кардиохирургических больных, перенесших длительное экстракорпоральное кровообращение. Патология кровообращения и кардиохирургия. 1999; 1: 59–63. / Postnov V.G., Korsakova N.K., Litasova E.E., Lomivorotov V.N. Morfofunktsional'nye mekhanizmy nervno-psikhicheskikh rasstroistv u kardiokhirurgicheskikh bol'nykh, perenesshikh dlitel'noe ekstrakorporal'noe krovoobrashchenie. Patologiia krovoobrashcheniia i kardiokhirurgiia. 1999; 1: 59–63. [in Russian]
30. Рощина И.Ф. Нейропсихологические синдромы начальных стадий деменций позднего возраста. I Международная конференция памяти А.Р.Лурия. Сборник докладов. Под ред. Е.Д.Хомской, Т.В.Ахутиной. М.: Российское психологическое общество, 1998; 276–83. / Roshchina I.F. Neiropsikhologicheskie sindromy nachal'nykh stadii dementsii pozdnego vozrasta. I Mezhdunarodnaia konferentsiia pamiati A.R.Luriia. Sbornik dokladov. Pod red. E.D.Khomsoki, T.V.Akhutinoi. M.: Rossiiskoe psikhologicheskoe obshchestvo, 1998; 276–83. [in Russian]
31. Рябова В.С. Инсульт и его последствия (по материалам регистра инсульта). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.: АМН СССР, НИИ Неврологии, 1985. / Riabova V.S. Insul't i ego posledstviia (po materialam registra insul'ta). Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M.: AMN SSSR, NII Nevrologii, 1985. [in Russian]
32. Сосудистые заболевания нервной системы. Под ред. Е.В.Шмидт. М.: Медицина, 1975. / Sosudistye zabolevaniia nervnoi sistemy. Pod red. E.V.Shmidt. M.: Meditsina, 1975. [in Russian]
33. Столярова Л.Г. Афазия при мозговом инсульте. М.: Медицина, 1973. / Stoliarova L.G. Afaziia pri mozgovom insul'te. M.: Meditsina, 1973. [in Russian]
34. Столярова Л.Г. Клиника и динамика афазических расстройств при мозговом инсульте. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1970. / Stoliarova L.G. Klinika i dinamika afazicheskikh rasstroistv pri mozgovom insul'te. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. M., 1970. [in Russian]
35. Тонконогий И.М. Инсульт и афазия. Л.: Медицина, 1968. / Tonkonogii I.M. Insul't i afaziia. L.: Meditsina, 1968. [in Russian]
36. Трауготт Н.Н. Нарушения взаимодействия полушарий при очаговых поражениях мозга как проблема нейропсихологии. Нейропсихологические исследования в неврологии, нейрохирургии и психиатрии. Под ред. Л.И.Вассермана. Л.: Ленингр. н.-и. психоневрол. ин-т, 1981; с. 7–13. / Traugott N.N. Narusheniia vzaimodeistviia polusharii pri ochagovykh porazheniiakh mozga kak problema neiropsikhologii. Neiropsikhologicheskie issledovaniia v nevrologii, neirokhirurgii i psikhiatrii. Pod red. L.I.Vassermana. L.: Leningr. n.-i. psikhonevrol. in-t, 1981; s. 7–13. [in Russian]
37. Трауготт Н.Н. Межполушарное взаимодействие при локальных поражениях головного мозга. Нейропсихологический анализ межполушарной асимметрии мозга. Под ред. Е.Д.Хомской. М.: Наука, 1986; с. 14–22. / Traugott N.N. Mezhpolusharnoe vzaimodeistvie pri lokal'nykh porazheniiakh golovnogo mozga. Neiropsikhologicheskii analiz mezhpolusharnoi asimmetrii mozga. Pod red. E.D.Khomskoi. M.: Nauka, 1986; s. 14–22. [in Russian]
38. Фролькис В.В. Природа старения. М.: Наука, 1969. / Frol'kis V.V. Priroda stareniia. M.: Nauka, 1969. [in Russian]
39. Харитонова А.В. Функциональная асимметрия мозга как причина разнообразных афазий. Актуальные вопросы функциональной межполушарной асимметрии. Материалы конференции 13–14 декабря 2001 г. М.: НИИ мозга РАМН, 2001; 57. / Kharitonova A.V. Funktsional'naia asimmetriia mozga kak prichina raznoobraznykh afazii. Aktual'nye voprosy funktsional'noi mezhpolusharnoi asimmetrii. Materialy konferentsii 13–14 dekabria 2001 g. M.: NII mozga RAMN, 2001; 57. [in Russian]
40. Kovyazina M, Zinchenko Y, Varako N. The syndromic approach to the rehabilitation of the higher mental functions (HMF) of patients with progressive cognitive disorders in L.S.Vygotsky–A.R. Luria School. European Psychiatry, Elsevier BV (Netherlands). 2016; 33: (S456-S457). DOI: 10.1016/j.eurpsy.2016.01.1325
41. Varako N, Dobrushina O, Zinchenko Y et al. Interdisciplinary rehabilitation of a patient with right brain injury and recurrent depression. European Psychiatry, Elsevier BV (Netherlands). 2016a; 33: (S243). DOI 10.1016/j.eurpsy.2016.01.1325
42. Varako NA, Zinchenko YP, Kovyazina MS, Dobrushina OR. Application of Luria syndrome analysis for evaluation of cognitive functions in elderly patients with arterial hypertension. Cerebrovasc Dis 2016; 41 (Suppl. 1): 1–313, P230. DOI: 10.1159/000446380 2016/

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ковязина Мария Станиславовна – д-р. психол. наук, проф. каф. нейро- и патопсихологии ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова. E-mail: kms130766@mail.ru

Варако Наталия Александровна – канд. психол. наук, ст. науч. сотр. каф. методологии психологии ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова. E-mail: nvarako@mail.ru

ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ

Эволюция современного остеосинтеза при изолированной и множественной травме.
Лечение заболеваний, травм стопы и их последствий (III Конгресс по хирургии стопы и голеностопного сустава).
Лечение повреждений и заболеваний верхней конечности.
Осложнения и последствия травм опорно-двигательного аппарата.
Непрерывное обучение в травматологии, ортопедии: от студента к специалисту.
Обучающий курс «Тактика лечения больных с тяжелой сочетанной травмой».

ПРИМЕНЕНИЕ СОВРЕМЕННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ЛЕЧЕНИЯ В РОССИЙСКОЙ ТРАВМАТОЛОГИИ И ОРТОПЕДИИ

МОСКВА, 3-4.11.2016
КРОКУС ЭКСПО

Международная конференция / International Conference

ТРАВМА 2016 TRAUMA

СЕКРЕТАРИАТ
117049, Москва, Ленинский пр-т, д. 8, корп. 7, ГКБ №1
доцент Коробушкин Глеб Владимирович
электронная почта: traumaRSMU@gmail.com

ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР
ООО «Ивентариум»
телефон: +7 (926) 965-25-05
электронная почта: mail@eventarium.pro

WWW.2016.TRAUMA.PRO

Двусторонняя окклюзия внутренних сонных артерий: клиническое наблюдение

И.Л.Губский✉[1], Т.А.Логунова[2], А.К.Никогосова[1], Н.Н.Волкова[3], И.А.Осиповская[3], Г.Р.Черепанцев[3], Л.И.Бубман[3], И.Е.Тюрин[2], Л.В.Губский[1]

[1]ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1;
[2]ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России. 125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1;
[3]ГБУЗ Госпиталь для ветеранов войн №3 Департамента здравоохранения г. Москвы. 129336, Россия, Москва, ул. Стартовая, д. 4

Двусторонняя окклюзия внутренних сонных артерий – относительно редкое состояние, характеризующееся, как правило, неблагоприятным прогнозом. Каждое новое наблюдение представляет интерес в свете формирования компенсаторных механизмов кровоснабжения головного мозга. В статье представлено наблюдение окклюзии обеих внутренних сонных артерий, сопровождающейся открытием трех анастомозов между бассейнами внутренней и наружной сонных артерий. Обсуждаются патологические процессы, приводящие к двусторонней окклюзии внутренних сонных артерий, описаны основные пути коллатерального кровообращения между бассейнами внутренней и наружной сонных артерий.
Ключевые слова: окклюзия внутренних сонных артерий, магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная ангиография.

✉shtangakun@gmail.com
Для цитирования: Губский И.Л., Логунова Т.А., Никогосова А.К. и др. Двусторонняя окклюзия внутренних сонных артерий: клиническое наблюдение. Consilium Medicum. 2016; 18 (9):

Bilateral internal carotid artery occlusion: case report

I.L.Gubskiy✉[1], T.A.Logunova[2], A.K.Nikogosova[1], N.N.Volkova[3], I.A.Osipovskaya[3], I.E.Tyurin[2], L.V.Gubskiy[1]

[1]N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1;
[2]Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125995, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1;
[3]Hospital for War Veterans №3 of the Department of Health of Moscow. 129336, Russian Federation, Moscow, ul. Startovaia, d. 4

Bilateral internal carotid artery occlusion is a relatively rare condition which is generally characterized with a poor prognosis. Each new case is of particular interest in relation to the activation of the compensatory mechanisms of cerebral blood flow. This article presents a case of bilateral internal carotid artery occlusion, accompanied by developing collaterals between the internal and external carotid arteries. The pathological processes leading to bilateral occlusion of the internal carotid arteries are discussed and the main ways of collateral circulation between the internal and external carotid arteries are described.
Key words: internal carotid artery occlusion, magnetic resonance imaging, magnetic resonance angiography.

✉shtangakun@gmail.com
For citation: Gubskiy I.L., Logunova T.A., Nikogosova A.K. et al. Bilateral internal carotid artery occlusion: case report. Consilium Medicum. 2016; 18 (9):

Относительно редкая патология – двусторонняя окклюзия внутренних сонных артерий, является отражением распространенного атеросклеротического поражения сосудов. Развитие путей коллатерального кровотока или их отсутствие у пациентов с подобными нарушениями играет важную роль в патофизиологии ишемического повреждения головного мозга и его исхода [1]. Поэтому пациенты с данной патологией представляют особый интерес в свете изучения компенсаторных механизмов мозгового кровоснабжения. Представляем собственное наблюдение.

Пациент Ш., мужчина 65 лет, доставлен в госпиталь с жалобами на периодически появляющиеся боли в левой голени и стопе. Пациент 17 лет назад перенес инсульт с левосторонним гемипарезом. Страдает гипертонической болезнью и более 5 лет – сахарным диабетом типа 2, принимает метформин до 1000 мг 2 раза в день, эналаприл – 10 мг 2 раза в день и индапамид. При проведении аорто-артериографии нижних конечностей были выявлены выраженный атеросклероз артерий таза и ног, а также стеноз поверхностной бедренной артерии и окклюзия передней большеберцовой артерии справа, стеноз наружной и внутренней подвздошных артерий слева, окклюзия общей бедренной артерии, поверхностной бедренной артерии и тибиоперонеального ствола слева. На основе жалоб пациента, анамнеза, клинической картины и данных ультразвукового исследования был выставлен основной диагноз «Атеросклероз, окклюзия наружной подвздошной артерии слева. Окклюзия поверхностной бедренной артерии справа. Хроническая ишемия левой нижней конечности 3-й степени». С учетом наличия инсульта в анамнезе для оценки состояния церебральных сосудов проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга.

При проведении МРТ (Toshiba Vantage Atlas-X 1.5 Тл) в левой прецентральной извилине визуализировался небольшой корковый очаг острого ишемического повреждения (рис. 1). В медиальном отделе правого таламуса с распространением на правую ножку мозга имелся участок кистозно-глиозной трансформации (рис. 2, А, Б) с наличием отложений гемосидерина (рис. 2, В) – последствия ранее перенесенного кровоизлияния. Отмечалась атрофия правых отделов ствола мозга (рис. 2, Б), вероятнее всего, как результат валлеровской дегенерации проводящих путей.

При стандартном МРТ-исследовании в просветах обеих внутренних сонных артерий определялось неоднородное содержимое без характерного выпадения сигнала, связанного с артефактом потока (рис. 3). По данным времяпролетной МР-ангиографии выявлено отсутствие кровотока по обеим внутренним сонным артериям на всем протяжении их интракраниальных сегментов до уровня отхождения средней и передней мозговых артерий (рис. 4, А, Б).

При проведении фазоконтрастной МР-ангиографии кровоток по обеим внутренним сонным артериям также не регистрировался от места бифуркации общих сонных артерий до уровня отхождения передней и средней мозговых артерий (рис. 4, В). Диаметр по кровотоку левой позвоночной артерии (ЛПА) при измерении составил 4,9 мм, правой – 2,4 мм. При этом правая позвоночная артерия (ППА) продолжалась в правую нижнюю заднюю мозжечковую артерию и место ее соединения с основной артерией (ОА) достоверно не визуализировалось.

Рис. 1. МРТ головного мозга в аксиальной проекции: *А* – изображение в режиме с подавлением сигнала от свободной жидкости (FLAIR); *Б* – диффузионно-взвешенное изображение (ДВИ; b=1000); *В* – карта измеряемого коэффициента диффузии. В левой прецентральной извилине отмечается гиперинтенсивный на FLAIR (*А, стрелка*) и ДВИ (*Б, стрелка*) очаг с едва заметным снижением измеряемого коэффициента диффузии (*В, стрелка*), соответствующий острым ишемическим изменениям в веществе мозга.

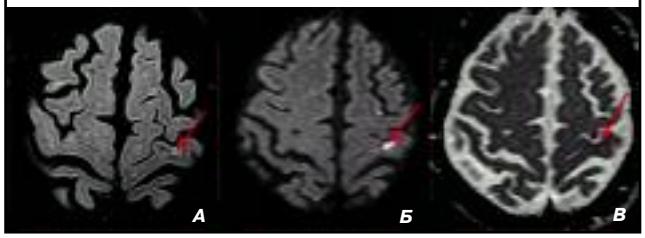


Рис. 2. МРТ головного мозга в аксиальной проекции: *А, Б* – изображения в режиме с подавлением сигнала от свободной жидкости (FLAIR), *В* – изображение, взвешенное по магнитной восприимчивости (FSBB). В медиальном отделе правого таламуса (*А, стрелка*) с распространением на правую ножку мозга (*Б, стрелка*) визуализируется участок кистозно-глиозных изменений, имеющий на FSBB-изображении гипоинтенсивный сигнал (*В, стрелка*), что свидетельствует о наличии продуктов биодеградации гемоглобина (гемосидерина).



При анализе «сырых» данных времяпролетной МР-ангиографии были обнаружены следующие открытые анастомозы между бассейнами наружной и внутренней сонных артерий:

1) лептоменингеальный анастомоз между правой средней мозговой и менингальными артериями;
2) анастомоз между a. Sphenopalatina (ветвь a. Maxillaris) и a. Ethmoidalis anterior (ветвь a. Ophthalmica) справа;
3) аналогичный последнему анастомоз слева (рис. 5).

В соответствии с полученными данными был сделан вывод о том, что у пациента с окклюзией обеих внутренних сонных артерий кровоснабжение головного мозга происходит за счет левой позвоночной артерии и трех описанных открытых анастомозов. Значение кровотока по правой вертебральной артерии недостаточно ясное.

По данным литературы, частота встречаемости двусторонней окклюзии внутренних сонных артерий у пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения достаточно низкая – около 0,4% [2, 3], но уровень смертности оказывается высоким [1].

Рис. 3. МРТ головного мозга в аксиальной проекции. Слева – Т2-взвешенные изображения, справа – изображения с подавлением сигнала от свободной жидкости (FLAIR) и жировой ткани. В просвете интракраниальных сегментов обеих внутренних сонных артерий визуализируется неоднородное содержимое; характерное выпадение сигнала от просветов сосудов, связанное с артефактом потока, отсутствует (*красная пунктирная линия*).

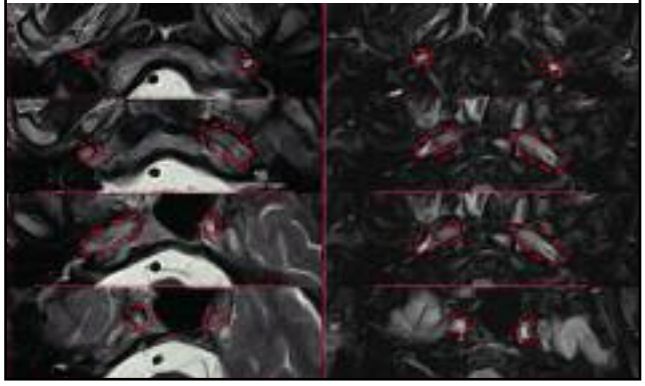
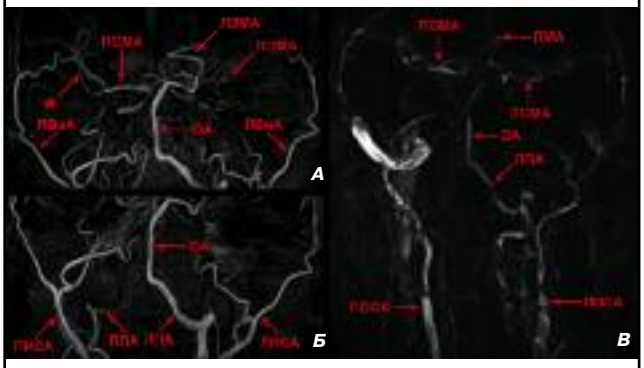


Рис. 4. МР-ангиография: *А, Б* – времяпролетная МР-ангиография, проекция максимальной интенсивности, фронтальный вид; *В* – фазоконтрастная МР-ангиография, фронтальный вид.

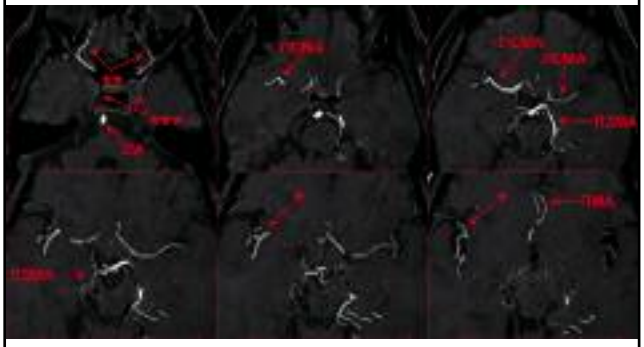


Примечание. Здесь и на рис. 5: ЛСМА и ПСМА – левая и правая средние мозговые артерии; ПМА – передние мозговые артерии; ЛЗМА – левая задняя мозговая артерия; ЛОСА и ПОСА – левая и правая общие сонные артерии; ЛНСА и ПНСА – ветви правой и левой наружных сонных артерий; ЛВиА и ПВиА – левая и правая височные артерии; * – открытый лептоменингеальный анастомоз между правой средней мозговой артерией и менингальными артериями.

Причинами развития окклюзии артериальных сосудов, в том числе внутренних сонных артерий, могут быть распространенный атеросклероз [4], болезнь Мойя-Мойя [5], генетически обусловленные нарушения свертываемости крови (тромбофилии) – антифосфолипидный синдром [6], недостаточность С-реактивного белка [7]. Повреждение сосудистой стенки артерии и последующая окклюзия могут возникать вследствие радиационного поражения при воздействии ионизирующего излучения на прилежащие мягкие ткани головы и шеи, например при радиохирургическом воздействии [8]. Тупая травма мягких тканей шеи приводит к повреждению стенки сосуда, зачастую без нарушения ее целостности. Изменения сосудистой стенки вследствие травмы шеи при проведении лучевых методов исследования оценивают по шкале Biffl (Денверовской шкале) [9], позволяющий делать прогноз в отношении развития ишемического повреждения мозга.

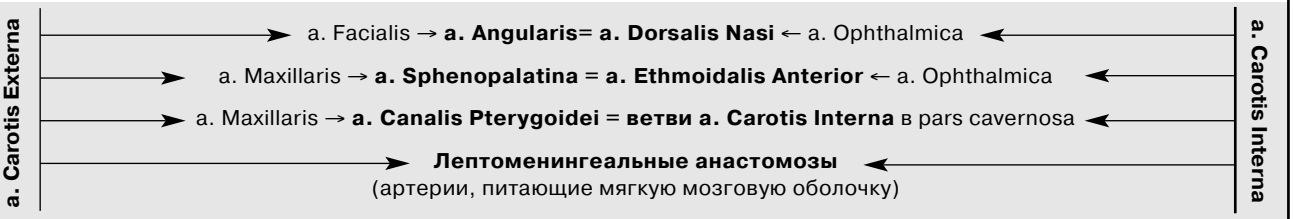
К числу факторов риска, приводящих к изменению сосудистой стенки и формированию артериальных тромбозов, относятся и метаболические нарушения. Так, при сахарном диабете значительно повышается риск развития,

Рис. 5. Времяпролетная МР-ангиография, «сырые» срезы в аксиальной проекции.



Примечание. * – открытый лептоменингеальный анастомоз между правой средней мозговой артерией и менингальными артериями; ** – открытые анастомозы (правый и левый) между *a. Sphenopalatina* (ветвь *a. Maxillaris*) и *a. Ethmoidalis* anterior (ветвь *a. Ophthalmica*); *** – обозначены сифоны внутренних сонных артерий, по которым отсутствует движение крови.

Рис. 6. Основные анастомозы между бассейнами наружной и внутренней сонных артерий.



как микро-, так и макрососудистых ишемических осложнений, в том числе и инсульта, в результате нарушения целостности эндотелия [10]. В представленном наблюдении сахарный диабет мог сыграть свою роль в усилении атеросклеротического поражения и окклюзии обеих внутренних сонных артерий.

Окклюзия внутренних сонных артерий может существовать достаточно долго, приводя к развитию не только обширного инфаркта мозга, повторным ишемическим инсультам, но и к прогрессированию когнитивных расстройств на фоне ишемического повреждения [3, 11, 12]. Кроме ишемического инсульта в мировой практике описаны случаи развития субарахноидальных кровоизлияний, связанных с окклюзией сонных артерий [13]. Из-за нарушения кровоснабжения головного мозга при окклюзии внутренних сонных артерий происходит постепенное открытие путей коллатерального кровотока, расширение анастомозирующих сосудов. Расширенные менингеальные артерии в отдельных случаях являются причиной нетравматических субарахноидальных кровоизлияний и кровоизлияний в желудочковую систему [14].

В литературе имеются указания на влияние степени развития путей коллатерального кровообращения на прогноз заболевания и тактику ведения пациентов с окклюзией внутренних сонных артерий [1]. Сосуды, осуществляющие коллатеральный ток крови способствуют перераспределению крови между разными областями мозга, что необходимо как в физиологических условиях, так и при нарушении перфузии мозга. Потребность в коллатеральном кровотоке может возникнуть не только при патологическом перекрытии тока крови (окклюзии), но и при экстракраниальном механическом воздействии на сосуд или системном падении артериального давления. Развитие коллатерального кровотока может быть также сопряжено с метаболическими нарушениями и компенсаторными гемодинамическими процессами [15].

Различают четыре анатомических уровня коллатерального кровообращения – один внечерепной и три внутричерепных [16]. Также коллатерали принято подразделять на первичные, функционирующие в норме, и вторичные, открывающиеся при нарушении мозгового кровообращения [15].

В данном клиническом наблюдении особый интерес представляют внутричерепные коллатерали между наружной и внутренней сонными артериями, представленные на рис. 6.

Анастомоз между *a. Angularis* и *a. Dorsalls Nasi*. У внутреннего угла глаза угловая артерия (*a. Angularis*) будучи ветвью лицевой артерии (*a. Facialis*) анастомозирует с задней назальной артерией (*a. Dorsalis Nasi*), которая, в свою очередь, является ветвью глазной артерии (*a. Ophthalmica*).

Анастомоз между *a. Sphenopalatina* и *a. Ethmoidalis Anterior*. Клиновидно-небная артерия (*a. Sphenopalatina*), являясь ветвью верхнечелюстной артерии (*a. Maxillaris*) и пронизывая боковую стенку полости носа, анастомозирует с передней решетчатой артерией (*a. Ethmoidalis Anterior*), которая, в свою очередь, является ветвью глазной артерии (*a. Ophthalmica*).

Анастомоз между *a. Canalis Pterygoidei* и ветви *a. Carotis Interna*. Артерия крыловидного канала (*a. Canalis Pterygoidei*), являясь ветвью верхнечелюстной артерией (*a. Maxillaris*), в одноименном канале дает множество ветвей, соединяющихся с кавернозной частью внутренней сонной артерии (*a. Carotis Interna*).

Лептоменингеальный анастомоз. Анастомозы, располагающиеся на уровне мягкой и паутинной оболочек мозга, соединяют дистальные ветви мозговых артерий с ветвями менингеальных артерий. Здесь же располагаются анастомозы между передней, средней и задней мозговыми артериями.

Выявленные у пациента коллатеральные пути между бассейнами наружной и внутренней сонных артерий: лептоменингеальный анастомоз между правой средней мозговой артерией и менингеальными артериями и два анастомоза (правый и левый) между *a. Sphenopalatina* (ветвь *a. Maxillaris*) и *a. Ethmoidalis anterior* (ветвь *a. Ophthalmica*) входят в группу вторичных внутричерепных анастомозов, которые обнаруживаются только при патологических изменениях в магистральных артериях головного мозга.

Заключение

Можно полагать, что двусторонняя окклюзия внутренних сонных артерий развивалась у пациента постепенно на фоне выраженного атеросклероза. Вероятно, состояние мозгового кровоснабжения определенное время оставалось в стадии компенсации благодаря наличию анастамозов, выявленных в ходе МРТ-исследования. Знание представленных анастамозов необходимы как врачам лучевой диагностики, так и неврологам, занимающимся ангиоцеребральными заболеваниями.

Литература/References

1. AbuRahma AF, Copeland SE. Bilateral internal carotid artery occlusion: natural history and surgical alternatives. Cardiovasc Surg 1998; 6 (6): 579–83.
2. Mead GE, Wardlaw JM, Lewis SC et al. No evidence that severity of stroke in internal carotid occlusion is related to collateral arteries. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006;77 (6): 729–33.
3. Persoon S, Klijn CJ, Algra A et al. Bilateral carotid artery occlusion with transient or moderately disabling ischaemic stroke: clinical features and long-term outcome. J Neurol 2009; 256 (10): 1728–35.
4. Paraskevas KI, Mikhailidis DP, Liapis CD. Internal carotid artery occlusion: association with atherosclerotic disease in other arterial beds and vascular risk factors. Angiology 2007; 58 (3): 329–35.
5. Fujimura M, Tominaga T. Diagnosis of moyamoya disease: international standard and regional differences. Neurol Medico-Chirurgica 2015; 55 (3): 189–93.
6. Anand P, Mann SK, Fischbein NJ et al. Bilateral internal carotid artery occlusion associated with the antiphospholipid antibody syndrome. Case Reports Neurol 2014; 6 (1): 50–4.
7. Sakata T, Kario K, Katayama Y et al. Studies on congenital protein C deficiency in Japanese: prevalence, genetic analysis, and relevance to the onset of arterial occlusive diseases. Semin Thromb Hemost 2000; 26 (1): 11–6.

8. Abeloos L, Levivier M, Devriendt D et al. Internal carotid occlusion following gamma knife radiosurgery for cavernous sinus meningioma. Stereotact Funct Neurosurg 2007; 85 (6): 303–6.
9. Cothren CC, Moore EE. Blunt cerebrovascular injuries. Clinics 2005; 60 (6): 489–96.
10. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. JAMA 2002; 287 (19): 2570–81.
11. Rabinstein AA, Romano JG, Forteza AM et al. Rapidly progressive dementia due to bilateral internal carotid artery occlusion with infarction of the total length of the corpus callosum. Journal of neuroimaging: official J Am Soc Neuroimag 2004; 14 (2): 176–9.
12. Amin OS. Bilateral atherosclerotic internal carotid artery occlusion and recurrent ischaemic stroke. BMJ Case Rep 2015; 2015.
13. Chandra RV, Leslie-Mazwi TM, Oh D et al. Extracranial internal carotid artery stenosis as a cause of cortical subarachnoid hemorrhage. AJNR Am J Neuroradiol 2011; 32 (3): E51–2; author reply E53.
14. Caliskan E, Pekcevik Y, Polat B et al. Bilateral Internal Carotid Artery Occlusion as a Cause of Intraventricular Hemorrhage due to Pial Collateral Vessels. Turkish Neurosurg 2015; 25 (5): 808–10.
15. Liebeskind DS. Collateral circulation. Stroke; J Cerebral Circulation 2003; 34 (9): 2279–84.
16. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология. Реальное время. М., 2003. / Leliuk V.G., Leliuk S.E. Ul'trazvukovaia angiologiia. Real'noe vremia. M., 2003. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Губский Илья Леонидович – аспирант НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: shtangakun@gmail.com
Логунова Татьяна Александровна – аспирант каф. лучевой диагностики, лучевой терапии и медицинской физики ГБОУ ДПО РМАПО. E-mail: logunova.tatiana@gmail.com
Никогосова Анаит Карэновна – аспирант НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: gazanchyan.anait@gmail.com
Волкова Наталья Николаевна – врач-рентгенолог ГБУЗ ГВВ №3. E-mail: Natnik2309@gmail.com
Осиповская Ирина Алексеевна – врач-рентгенолог высшей категории, зав. отд-нием ГБУЗ ГВВ №3. E-mail: IRO4444@mail.ru
Черепанцев Георгий Романович – врач-невролог высшей категории, зав. отд-нием ГБУЗ ГВВ №3. E-mail: cherepautsev72@gmail.com
Бубман Леонид Игоревич – врач-хирург ГБУЗ ГВВ №3. E-mail: bubmanleo@gmail.com
Тюрин Игорь Евгеньевич – д-р мед. наук, проф. каф. лучевой диагностики, лучевой терапии и медицинской физики ГБОУ ДПО РМАПО. E-mail: igortyurin@gmail.com
Губский Леонид Васильевич – д-р мед. наук, доц. каф. фундаментальной и клинической неврологии и нейрохирургии МБФ ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: gubskii@mail.ru

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»

Научно-практическая конференция

Мультидисциплинарные подходы в изучении нейрокогнитивных расстройств и деменции



11 ноября 2016, Москва

Председатели:
Тиганов Александр Сергеевич - академик РАН, научный руководитель ФГБНУ НЦПЗ.
Гаврилова Светлана Ивановна - руководитель отдела гериатрической психиатрии ФГБНУ НЦПЗ, профессор, доктор медицинских наук.

В программе конференции:
- Современное состояние исследований в области диагностики и лечения нейрокогнитивных расстройств;
- Подходы к терапии болезни Альцгеймера: возможности и проблемы;
- Современные тенденции в поиске лекарственных средств для лечения нейродегенеративных деменций.

Место проведения: ФГБУ «Поликлиника №1» УДП РФ, Адрес: г. Москва, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28. Вход с Калошина пер., д. 3, стр. 2. Проезд до ст. метро Арбатская, Смоленская, Кропоткинская.

Регистрация и подробная информация: на сайте www.eecmedical.ru, по эл. почте: info@eecmedical.ru, или по телефонам: +7 (495) 592-06-59, +7 (916) 567-35-29

EEC Medical



ОСТЕОСИНТЕЗ
ЛИЦЕВОГО ЧЕРЕПА

VI ВСЕРОССИЙСКАЯ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ
КОНФЕРЕНЦИЯ

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Приглашаем Вас принять участие в VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Остеосинтез лицевого черепа», которая состоится 20-21 октября 2016г. в Москве на базе Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (ул. Трубецкая, д.8).

Участие в конференции бесплатное. Для участия необходимо пройти регистрацию на официальном сайте Конференции.

Официальный сайт Конференции: **www.osteoface.ru**

В работе конференции примут участие более 300 специалистов: челюстно-лицевые хирурги, хирурги-стоматологи, рентгенологи, отоларингологи, офтальмологи-хирурги, нейрохирурги, пластические хирурги, молодые сертифицированные и успешно практикующие специалисты практического здравоохранения, а также дипломированные ученые со всей России и из стран ближнего и дальнего зарубежья.

Основные научные направления конференции:

- Остеосинтез
- Эндопротезирование
- Эктопротезирование (анапластология)
- Остеонекрозы различного генеза
- Эстетическая реабилитация
- Ортопедическая реабилитация, реабилитация жевательной функции, сложные виды протезирования
- Костные реконструкции
- Мягкотканые реконструкци
- Сочетанные травмы (нейрохирургия, офтальмология, ЛОР)
- Лечение врожденные пороков развития
- Лечение приобретенных деформаций и последствий травмы
- Инновационные материалы для реконструкции

Обратите, пожалуйста, внимание, что Конференция состоит из нескольких частей:

19 октября 2016 – мастер-класс живой хирургии «Хирургическое лечение остеонекроза нижней челюсти».
В специально оборудованном зале участники мастер-класса смогут наблюдать за ходом операций, которые будут проводить ведущие российские специалисты. После операции состоятся обсуждения о предоперационном обследовании, особенностях патологии пациента, современных возможностях и использовании современной медицины, а также краткое описание проведения операции. Участие в мастер-классе оплачивается отдельно, стоимость – 5 000 руб.

Подробнее на официальном сайте Конференции.

20-21 октября 2016 – основная часть Конференции пройдет в формате пленарных и секционных заседаний, также будет работать специализированная выставка, где ведущие отечественные и зарубежные компании представят свою продукцию и разработки. С тематиками конференции Вы можете ознакомиться на сайте. Программа будет опубликована после 15 сентября 2016 года.

В рамках конференции пройдет выставка «Новые технологии диагностики и лечения деформаций лицевого черепа», где ведущие отечественные и зарубежные компании представят свое оборудование, продукцию и разработки, а также соответствующую литературу.

По вопросам участия в мероприятии:

Технический секретариат
моб.тел.: 8-926-848-23-58, 8-499-390-34-38 e-mail: osteoface@confreg.org www.osteoface.ru

Рекомендации по интенсивной терапии нетравматического субарахноидального кровоизлияния (обзор литературы)

Е.Н.Рудник[1], А.А.Белкин[1,2]

[1]ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России. 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3;
[2]АНО Клинический институт мозга. 623702, Россия, Екатеринбург, ул. Шиловская, д. 28/6

Субарахноидальное кровоизлияние (САК) является ургентным состоянием с высоким риском развития неблагоприятных исходов. Пациенты с САК требуют междисциплинарного подхода в решении вопросов диагностики, тактики ведения, сроков и способов окклюзии аневризмы, что предполагает лечение в специализированных нейрохирургических центрах с большим опытом лечения больных с САК. Основными задачами интенсивной терапии пациентов с САК являются профилактика и лечение вторичных ишемических повреждений головного мозга, которые обусловлены развитием церебрального ангиоспазма, и чей успех зависит от умелого применения комплексного мониторинга и контроля перфузионно-метаболического сопряжения. В представленном обзоре литературы изложены основные терапевтические стратегии интенсивной терапии данного неотложного состояния.

Ключевые слова: субарахноидальное кровоизлияние, церебральный ангиоспазм, внутричерепная гипертензия, отсроченный неврологический дефицит, антагонисты кальция, эуволемия.

erudnik@mail.ru

Для цитирования: Рудник Е.Н., Белкин А.А. Рекомендации по интенсивной терапии нетравматического субарахноидального кровоизлияния (обзор литературы). Consilium Medicum. 2016; 18 (2):

Guidelines for intensive care in non-traumatic subarachnoid haemorrhage cases (review)

E.N.Rudnik[1], A.A.Belkin[1,2]

[1]Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 620028, Russian Federation, Yekaterinburg, ul. Repina, d. 3;
[2]Clinical Institute of Brain. 623702, Russian Federation, Yekaterinburg, ul. Shipilovskaia, d. 28/6

Subarachnoid hemorrhage (SAH) is an urgent condition with a high risk of adverse outcomes. Patients with SAH require a multidisciplinary approach to solving problems of diagnosis, tactics, timing and methods of occlusion of the aneurysm, which involves treatment in a specialized neurosurgical centers with extensive experience in the treatment of patients with SAH. The main tasks of intensive care in patients with SAH are prevention and treatment of secondary ischemic brain injuries, which are caused by the development of cerebral vasospasm, and whose success depends on the skillful use of integrated monitoring and control of perfusion-metabolic coupling. In the present literature review outlines the main therapeutic strategy for intensive care of the emergency condition.

Key words: subarachnoid hemorrhage, cerebral vasospasm, intracranial hypertension, delayed neurological deficit, calcium antagonists, euvolemiya.

erudnik@mail.ru

For citation: Rudnik E.N., Belkin A.A. Guidelines for intensive care in non-traumatic subarachnoid haemorrhage cases (review). Consilium Medicum. 2016; 18 (2):

Введение

Субарахноидальное кровоизлияние – заболевание, которое сопровождается высокой частотой развития неблагоприятных исходов. Около 25% больных погибают уже в 1-й день кровоизлияния, а 30-дневная летальность составляет 45%. В течение первых 3 мес погибают примерно 50% пациентов. Среди выживших более чем у 30% остается грубый неврологический дефицит, который обусловлен повреждением головного мозга при первоначальном кровоизлиянии или последующими осложнениями[1, 4, 6, 16]. Частота разрывов аневризм, по данным разных авторов, варьирует от 2 до 22,5 случая на 100 тыс. населения в год и зависит в большей степени от расовых и половых различий [1, 13]. По данным аутопсий, аневризмы сосудов ГМ имеются у 5% населения [1]. От 50–80% всех аневризм – бессимптомные и не разрываются в течение всей жизни.

Клиническая картина

Основными симптомами САК являются интенсивная головная боль, тошнота и рвота, светобоязнь, ригидность затылочных мышц, боль в шее и спине [1]. У 20% пациентов с САК, дебют заболевания сопровождается генерализованным судорожным синдромом и угнетением сознания [1, 7, 16].

При поступлении в стационар тяжесть клинического состояния пациента оценивается по шкалам Glasgow, Hunt–Hess, World Federation Neurologic Surgeon scale (WFNS) [1, 4, 8].

Оценка по шкалам необходима для принятия решения о сроке и способе окклюзии аневризмы, агрессивности проводимой терапии, модальности мониторинга у конкретного больного [1, 4, 5, 9].

Церебральный ангиоспазм и отсроченная церебральная ишемия

При изучении причин неблагоприятных исходов (см. таблицу) очевидно, что факторами, определяющими исход, являются непосредственное воздействие крови на ткани ГМ и церебрального ангиоспазма (ЦА).

Симптомный вазоспазм – причина отсроченного неврологического дефицита, поэтому он становится основным объектом интенсивной терапии и нейромониторинга [1–5, 9, 13].

ЦА – вариант развития синдрома острой церебральной недостаточности на фоне диффузного нарушения мозгового кровообращения, вызванного повышением сопротивления кровотоку в пиально-капиллярном отделе церебральных сосудов. Вазоспазм осложняет течение САК в70–100% случаев в разной степени выраженности и развивается впервые 72 ч от кровоизлияния, достигая максимума на 7–14-есутки [4, 6, 16]. В результате развития вазоспазма могут появиться фокальная и/или глобальная ишемия ГМ, обусловленные несоответствием метаболических потребностей ткани мозга и сниженной тканевой перфузией. Сложный патогенез отсроченной церебральной ишемии определяет разнообразие мониторинга в условиях интенсивной терапии [4, 5].

Диагностика САК

Компьютерная томография (КТ) остается самым чувствительным методом диагностики САК. В первые 24 ч точность методики составляет 92–95% [1, 17]. При КТ выявляется наличие крови в субарахноидальном пространстве, определяется характер кровоизлияния. Оценка тяже-

Причины неблагоприятных исходов [17]			
Причины	**Летальность, %**	**Инвалидизация, %**	**Общее количество неблагоприятных исходов, %**
Прямое воздействие крови	7,0	3,6	10,6
Церебральный вазоспазм	7,2	6,3	13,5
Повторное кровоизлияние	6,7	0,8	7,5
Острая гидроцефалия	0,3	1,4	1,7
Другие осложнения	1,3	1,0	2,3
Хирургические осложнения	1,7	2,3	4,0
Ятрогенные осложнения	0,7	0,1	0,8

сти САК по шкале Fisher основана на данных КТ-исследования и позволяет прогнозировать развитие вазоспазма и отсроченного неврологического дефицита на базе анализа интракраниального распределения крови [8].

Магнитно-резонасно-томографические (МРТ) исследования имеют более низкую чувствительность для выявления САК, и ее применение ограничено длительностью исследования [1, 4, 9].

Самым информативным методом диагностики аневризмы становится инвазивная цифровая субтракционная ангиография, которая позволяет выявить источник САК, его локализацию и анатомические особенности. С увеличением доступности и качества неинвазивных методик, таких как КТ-ангиография и МРТ-ангиография, произошло сокращение показаний для проведения субтракционной церебральной ангиографии. При выполнении КТ-ангиографии можно получить дополнительную информацию о тромбозе просвета или кальцификации стенок аневризмы, а также расположении аневризмы относительно костных ориентиров. Решение о способе лечения при разрыве аневризмы принимается на основании информации, полученной от КТ-ангиографии [16, 18].

Нейромониторинг

Нейромониторинг при САК направлен на раннее обнаружение признаков ЦА для своевременной адекватной терапии до развития необратимых изменений ГМ. Основным является динамическая оценка неврологического статуса. Появление отрицательной динамики по сознанию, нарастание общемозговой симптоматики и неврологического дефицита указывают на необходимость проведения нейровизуализационного контроля [1]. КТ-исследование позволяет выявить гидроцефалию, ишемические инсульты, внутричерепные гематомы, дислокацию структур мозга.

КТ-перфузия с определением показателей CBF – cerebral blood flow (объемный мозговой кровоток), CBV – cerebral blood volume (объем церебральной фракции крови), MTT – meantime transit (среднее время доставки контраста)выявляет зоны обратимых (пенумбра) и необратимых изменений ткани мозга и позволяет принять решение о необходимости расширения мониторинга и агрессивности терапии для улучшения мозгового кровотока [1, 2, 18, 20].

Транскраниальная допплерография

Транскраниальная допплерография (ТКДГ) является доступной прикроватной методикой для оценки церебрального кровотока у пациентов с САК. ТКДГ обнаруживает повышение скоростей потока крови в основных артериях ГМ, предполагая вазоспазм и развитие отсроченного неврологического дефицита. Необходимо помнить, что частота ангиографического спазма сосудов выше, чем случаи симптомного вазоспазма. При исследовании анализируются следующие параметры ТКДГ: сохранность ауторегуляции, количество артерий, вовлеченных в спазм, замкнутость Виллизиева круга, а также производные индексы сопротивления кровотоку. Наибольшей клинической ценностью обладает динамика показателей. Например, увеличение скорости линейной скорости кровотока (более 25 см в 1-й день) от исходного уровня является предиктором развития вазоспазма [2], повышение индекса резистивности указывает на рост внутричерепного давления (ВЧД). Кроме того, у пациентов с САК проводятся дополнительные ТКДГ-тесты для определения коэффициента «overshoot» (тест преходящей гиперемии), который характеризует сохранность ауторегуляции [2, 27, 28].

Внутричерепное давление/церебральное перфузионное давление

Общая цель мониторинга ВЧД – своевременная диагностика внутричерепной гипертензии (ВЧГ) и контроль церебрального перфузионного давления (ЦПД). У пациентов с САК распространенными причинами повышения ВЧД являются гидроцефалия, внутримозговое кровотечение и отек мозга. ВЧД и ЦПД должны использоваться для целевой терапии [19]. Мониторинг ВЧД показан пациентам с САК при снижении уровня сознания менее 10баллов по шкале Glasgow.Мониторинг ВЧД является решающим фактором в принятии решения об усилении агрессивности терапии (седация, дегидратация, седация + искусственная вентиляция легких – ИВЛ) или хирургической коррекции (декомпрессивная краниотомия, вентрикулостомия).

Электроэнцефалография

Электроэнцефалографи (ЭЭГ) является неинвазивной методикой и тесно коррелирует с церебральным метаболизмом и ишемией [1, 2, 4]. ЭЭГ – доступный метод для обнаружения судорожной активности и диагностики бессудорожных приступов у больных с нарушенным уровнем сознания [2]. Установлены паттерны ЭЭГ, предшествующие развитию церебрального вазоспазма в среднем на 3 дня раньше, чем он регистрировался другими методами нейровизуализации. Это говорит о перспективности использования ЭЭГ-мониторинга в прогнозировании развития ЦА.

Церебральный кровоток

Измерения CBF могут определить эффект первоначального кровоизлияния и вазоспазма на перфузию ГМ. Нормальное среднее значение CBF полушария составляет около 50 мл на 100 г/мин, имеет зональное различие между белым и серым веществом ГМ. Диапазон значений ниже 20–25 мл на 100 г/мин считается зоной ишемической полутени, при дальнейшем снижении вероятно развитие ишемии с соответствующим неврологическим дефицитом. Причинами гипоперфузии при САК могут быть развитие значимого ангиоспазма, повышение ВЧД или глубокое угнетение метаболизма на фоне седации [2, 6, 9]. Увеличение CBF(гиперперфузия) 50 мл на 100 г/мин свидетельствует о гиперметаболическом процессе или реперфузии [20].

Температура мозга

Ишемизированные ткани мозга чувствительны к изменениям температуры. Даже небольшое ее повышение может иметь негативное воздействие. Контроль температуры мозга пациентов с САК не регламентирован, но используется легкая или умеренная гипотермиякак часть стратегии лечения [1, 2, 22, 23].Информация о местной температуре мозга полезна для оценки локального метаболизма. В настоящее время доступны системы, которые используют автономные чувствительные к перепадам температур датчики или зонды, интегрированные с желудочковым и паренхиматозными датчиками мониторинга ВЧД, $PbrO_2$ [22, 23].

Микродиализ

В клинической практике многие диагностические и терапевтические решения основаны на концентрации эндогенных веществ крови. Тем не менее большинство биохимических и фармакологических событий происходит в тканях. Функция и патология мозга отражаются в изменениях в внутри- и внеклеточной жидкости [2, 24, 25], поэтому, оценивая тканевой диализат ГМ, можно получить ценные данные о его метаболизме. Микродиализ основан на сборе проб межклеточного содержимого методом пассивной диффузии через полунепроницаемую мембрану [2, 25]. Основными исследуемыми субстанциями являются глюкоза, пируват, лактат – показатели аэробного или анаэробного метаболизма в ткани; глутамат и аспартат – в качестве индикаторов эксайтотоксичности, глицерин – маркер деградации клеточных мембран [25, 26].

Югулярная венозная сатурация

Изменение сатурации крови в яремной вене может быть косвенным признаком изменения церебрального кровотока. Низкие значения S_JVO_2 указывают на гипоперфузию, а повышенные значения относят к гиперемии [2, 29, 31]. Изменения S_JVO_2 отражают изменения общего CBF. Как правило, S_JVO_2-значение менее 50–60% считаются пороговым для церебральной гипоксемии [13]. Катетер в луковице яремной вены может использоваться для оценки CBF, ауторегуляции и вазореактивности [29]. Аномальное снижение S_JVO_2 наблюдается в 10% от общего количества серийных измерений и соответствует эпизодам повышения ВЧД [13, 31].

Оксигенация тканей мозга – онлайн-мониторинг насыщения мозговой ткани кислородом – O_2 ($PbrO_2$) предоставляет информацию о напряжение O_2 и метаболическом статусе ГМ. $PbrO_2$-мониторинг является надежной методикой с хорошим качеством данных [2, 31]. Подобно микродиализу$PbrO_2$-мониторинг предоставляет информацию о местных изменениях в ткани и не отражает изменений в других областях мозга [2, 31].

Интенсивная терапия САК

Самой эффективной профилактикой рецидива САК является хирургическая или эндоваскальная окклюзия аневризмы. Клипирование в течение 48–72 ч от эпизода САК и использование безопасной микрохирургической техники позволяют необратимо облитерировать аневризму более чем у 90% пациентов, снижает инвалидизацию и летальность в 5–15% случаев за исключением случаев гигантских аневризм [1, 4, 9].

Тактика и стратегия контроля и лечения внутричерепной гипертензии

Вентрикулярный дренаж

При САК часто регистрируется ВЧГ, которая обусловлена гидроцефалией, внутричерепными гематомамии отеком ГМ. Гидроцефалия встречается у 20–30% больных после САК[1, 4]. Терапией выбора является вентрикулостомия [1, 4, 9], которая может привести к скорейшему клиническому ответу в виде повышения уровня сознания [1]. Если не происходит улучшение после 36–48 ч и ВЧД не повышается, то тяжелый неврологический дефицит скорее всего связан с первичным повреждением ГМ в момент кровотечения. Если вентрикулостомия выполняется до окклюзии аневризмы, повышается риск повторного аневризматического кровоизлияния, но данные противоречивы [1, 2, 19]. После вентрикулостомии ВЧД должно поддерживаться не ниже 15 мм рт. ст. [2].

Отлучение от вентрикулярного дренажа следует начинать после того, как ВЧД контролируется в течение 48 ч. Для этого используют временное перекрытие дренажа или повышения уровня установки вентрикулярной дренирующей системы под мониторингом ВЧД. В случае, если ВЧД после пережатия дренажа увеличивается, решают вопрос об установке вентрикуло-перитонеального шунта [1].

Серийные люмбальные пункции или люмбальное дренирование являются альтернативой длительного стояния дренажа при условии, что базальные цистерны открыты [1, 4]. В противном случае люмбальное дренирование может привести к транстенториальному вклинению. Примерно 18–26% всех больных с САК требуют вентрикуло-перитонеального шунтирования.

Декомпрессивная краниотомия

При паренхиматозных кровоизлияниях с масс-эффектом и дислокации срединных структур ГМ необходимо проведение хирургической декомпрессии. Операция должна быть выполнена как можно быстрее, чтобы избежать дислокации и вклинения [1, 4]. При отсутствии гематомы основным показанием для нейрохирургического вмешательства является резистентность ВЧГ к консервативной терапии в течение 12–48 ч.

Консервативная терапия ВЧГ

Консервативная терапия включает комплекс мер, направленных на поддержку ЦПД>60 мм рт. ст. и ВЧД<20 мм рт. ст. Для этого используются: позиционирование пациента с приподнятым головным концом не ниже 30°, умеренная гипервентиляция, коррекция волемического статуса и инотропная поддержка, седация, нормотермия, дегидратация.

Последний метод является предпочтительным средством неотложной помощи при повышении ВЧД. Гипертонический раствор (23,5%) применяется для контроля ВЧД и приводит к увеличению CBF в зонах с ишемией и насыщения ткани ГМ O_2, а также снижению ВЧД. При проведении дегидратации необходим контроль осмолярности (норма 280–300 мосмоль/л) [1, 4]. При повышении осмолярности более 320 мосмоль/л введение гиперосмолярных препаратов противопоказано[1, 4, 19]. Если консервативная терапия не эффективна, то показана хирургическая коррекция.

Респираторная поддержка – необходима пациентам с САК для обеспечения нормального насыщения крови O_2 и нормокапнии. Методы терапии включают инсуфляцию O_2, неинвазивную ИВЛ, а при снижении уровня сознания менее 10 по Glasgow целесообразна превентивная интубация с переводом пациента на ИВЛ. Всем больным с нарушением сознания до 8 баллов по Glasgow должна быть проведена изоляция дыхательных путей с ИВЛ в режиме нормовентиляции, избегая гипоксемии и гипервентиляции [1, 4, 5, 9, 13].

Управление гемодинамикой – одно из ключевых направлений терапии пациентов с САК. Каждому этапу лечения соответствуют свои целевые показатели. До выключения аневризмы из кровотока терапия направлена на профилактику рецидива кровоизлияния при сохранении достаточного ЦПД. Рекомендуется снижение артериального давления (АД) до целевых показателей: систолическое АД – 160ммрт.ст., диастолическое АД<110 мм рт. ст. и среднее АД<110мм рт. ст., ЦПД>60 мм рт. ст. [1].

Интраоперационно необходим инвазивный мониторинг АД для точной регистрации в режиме реального времени и своевременной реакции на изменения системной гемодинамики с целью сохранения ЦПД и предотвращения интраоперационного разрыва аневризмы или развития ишемии [2].

После окклюзии аневризм при появлении признаков ЦА рекомендовано проведение вазопрессорной поддержки (норадреналин, фенилэфрин или дофамин)для обеспече-

ния церебральной перфузии. Целесообразно поддержание систолического АД 160–220 мм рт. ст. (на 20 мм рт. ст. выше нормы). Если течение заболевания осложнилось застойной сердечной недостаточностью, то будет оправданным начало инотропной поддержки милриноном или добутамином, применение которых может сопровождаться артериальной гипотензией, что в свою очередь потребует увеличения дозировок вазопрессоров [1, 11, 12, 14].

Антифибринолитическая терапия – может быть назначена для профилактики рецидива САК в первые 3 сут от кровоизлияния при неокклюзированной аневризме. Учитывая последние рекомендации лечения пациентов с САК, проведение короткого курса считается обоснованным и безопасным. Если планируется эндоваскулярное вмешательство, антифибринолитики должны быть отменены за 2–4 ч [1]. Терапия антифибринолитиками должна проводиться под контролем гемостаза и противопоказана при тромбозе глубоких вен голени.

Волемический статус – должен контролироваться, так как уменьшение внутрисосудистого объема может привести к вторичной ишемии ГМ [1, 4, 5]. Установка центрального венозного катетера рекомендуется при проведении инфузионной терапии и мониторинга центрального венозного давления, но эти мероприятия оказались ненадежными для контроля волемии [1, 5, 13]. Контроль волемического статуса должен включать в себя регистрацию водного баланса и почасового диуреза. Инфузионная терапия у пациентов с САК нацелена на эуволемию. Проведение гиперволемической терапии считается опасным [4, 9]. Введение гипотонических растворов следует избегать из-за риска развития отека мозга [9].

Судорожный синдром – у пациентов с САК встречается в 1–7% случаев в начале заболевания [1, 4, 5, 9].Судорожный приступ в начале САК не прогнозирует повышения риска развития эпилепсии, но является предиктором неблагоприятного исхода [1, 4, 9]. Профилактическое использование фенитоина или фосфенитоина может ухудшить функциональные и когнитивные исходы после САК и в настоящее время не рекомендуется [1, 4, 9]. Абсолютным показанием для противосудорожной терапии является указание на судороги в дебюте кровоизлияния. В любом случае продолжительность терапии не должна превышать более 3–7 дней [13]. Пациенты с низким уровнем сознания могут иметь бессудорожный эпилептический статус без каких-либо проявлений (8–19%) [2, 13]. Таким больным рекомендуется проведение ЭЭГ-мониторинга [1].

Применение церебральных Ca^{2+}-блокаторов – рекомендовано в остром периоде САК. Исследования последних лет говорят о том, что антагонисты кальция не влияют на вазоспазм, но улучшают неврологические исходы [4, 5]. Полученные факты позволяют назначать пероральную форму препарата всем пациентам с САК при условии отсутствия признаков ВЧГ. Считается, что данный препарат снижает отсроченный неврологический дефицит, вызванный ангиоспазмом.

Магнезиальная терапия обладает нейропротективным эффектом. Кроме того, магний как антагонист Са может ослаблять мощное сосудосуживающее влияние эндотелина-1. Проведенные исследования не позволили доказать влияние магния на неврологический дефицит. Рекомендовано поддерживать уровень магния в пределах физиологической нормы.

Стрессовая гипергликемия связана с отсроченной церебральной ишемией и прогностически является маркером плохих краткосрочных и долгосрочных результатов после САК [1, 4, 6, 33]. Гипергликемия регистрируется в 30–100% случаев САК [1, 4]. Ретроспективный анализ показал, что контроль гликемии значительно снижает вероятность неблагоприятного исхода через 3–6 мес. При этом гипогликемия является независимым предиктором летальности и повышает риск возникновения отсроченной церебральной ишемии [4, 5]. В исследованиях гликемии и уровня глюкозы в тканевой жидкости, полученной при микродиализе, обнаружено несоответствие между системной и церебральной гипергликемией у тяжелых пациентов с САК. Не исключено, что так называемая стрессовая гипергликемия является ответной реакцией нейроэндокринной системы на церебральную гипогликемию, которая развивается в результате нарушения доставки глюкозы. Исходя из этого, рекомендуемый уровень гликемии при САК составляет 6,3–8 ммоль/л [9].

Анемия часто встречается у пациентов с САК и требует коррекции. Больным, которым не проводилась заместительная терапия, риск развития отсроченного дефицитаи неблагоприятного исхода через 3 мес после САК был выше [33, 34],чаще развивались тканевая гипоксия мозга (снижение парциального O_2 в ткани мозга давление на 15 мм рт. ст. и более) и метаболический дистресс (лактат/пируват 40 и менее).В исследовании безопасности пациентов с САК, рандомизированных на целевой гемоглобин 100 г/л (6,2 ммоль/л) и 115 г/л (7,1 ммоль/л), показано, что достижение более высокого целевого гемоглобина при переливании эритроцитарной массы безопасно и возможно [1]. Рекомендуется обеспечение уровня гемоглобина от 80 до 100 г/л (5,0–6,2ммоль/л) [9]. При решении вопроса о проведении заместительной терапии при анемии у пациентов с САК (гемоглобин ниже 100 г/л) рекомендуют руководствоваться определением сатурации в верхней полой вене. Ее снижениеменее70% означает, что доставки О2 тканям недостаточно из-за низкой кислородной емкости крови, в связи с чем для обеспечения тканевого дыхания показана заместительная терапия.

Лихорадка (38,3°С и более) – является наиболее распространенным осложнением у больных с САК (41–72%). Лихорадка неинфекционного генеза часто встречается при церебральной недостаточности и может указывать на тяжесть течения САК [1, 23, 33]. Обнаружена связь лихорадки с повышенным риском развития симптоматического вазоспазма, увеличением продолжительности пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии и неблагоприятными исходами (4–6 баллов по шкале Rankin) через 3 мес. Нормотермия должна быть целью терапевтической тактики пациента с САК [1, 9]. При развитии повторных эпизодов лихорадки необходимо исключить инфекционные осложнения.

Нейрогенная ишемия миокарда и отек легких – могут осложнять течение САК из-за резкого роста концентрации катехоламинов [12]. Это состояние носит название«транзиторной гиперадреналемии» и связано с раздражением диэнцефальной области в результате попадания крови на основание мозга. Сердечная дисфункция сопровождается преходящими изменениями на электрокардиограмме, повышением тропонина, обратимыми нарушениями локальной сократимости миокарда, гипотонией и снижением сердечного выброса. Нейрогенный отек легких обусловлен увеличением сосудистой легочной проницаемости и может развиваться изолированно или в сочетании с кардиальным повреждением. Тропонин I повышается примерно у 35% пациентов с САК, а нарушение ритма сердца – у 35% [1, 9–11]. Метаанализ показал, что нарушения сердечной деятельности по данным электро- и эхокардиографии (ЭхоКГ), повышение уровня тропонина I связаны с риском отсроченной церебральной ишемии и повышенным риском неблагоприятного исхода после САК [10, 32]. Рекомендуется динамическая оценка сердечных ферментов и ЭКГ-мониторинг всем пациентам с САК. Больным с признаками дисфункции миокарда и отеком легких необходимо проведение ЭхоКГ и мониторинга сердечного выброса. При отеке легких протективная вентиляция и эуволемия являются мишеням терапии.

При лечении сердечной недостаточности следует акцентировать внимание на состояние церебральной перфузии [1, 4, 9, 10].

Профилактика тромботических осложнений – необходима пациентам с САК. Это обусловлено гиперкоагуляцией в сочетании с неврологическим дефицитом. На I этапе необходимо использование компрессионного трикотажа. После ультразвукового обследования вен нижних конечностей и исключения флотирующих тромбов возможно применение пневмокомпрессии. После окклюзии аневризмы через 24 ч рекомендована терапия антикоагулянтами под контролем гемостаза. Антикоагулянтная терапия отменяется за 24 ч до предполагаемой нейрохирургической операции, при отсутствии противопоказаний возобновляется через 24 ч.

Нутритивная поддержка – направлена на раннее энтеральное питание. Необходимо в течение первых 2–3 сут обеспечить суточное поступление 20–30 ккал/кг в сутки. Мониторинг нутритивного статуса осуществляет исследование азотистого баланса и непрямой калориметрии. Предпочтительным является полное энтеральное питание. Для профилактики гастропатии рекомендовано применение ингибиторов протонной помпы [1, 4, 13].

Выводы

Использование рекомендаций и протоколов лечения пациентов с САК позволяет избежать типичных ошибок терапии и диагностики, прогнозировать развитие осложнений и течение заболевания, но требует индивидуальной адаптации к каждому пациенту с учетом тяжести состояния, сопутствующей соматической патологии и возраста.

Литература/References

1. Wartenberg KE. Update on the Management of Subarachnoid Hemorrhage. Future Neurol 2013; 8 (2): 205–24.
2. Springborg JB, Frederiksen H-J, Eskesenand V, Olsen NV. Trends in monitoring patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. Br JAnaesth2005; 94 (3): 259–70.
3. Lee KH, Lukovits T, Friedman JA."Triple-H" Therapy for Cerebral Vasospasm Following Subarachnoid Hemorrhage. Neurocrit Care 2006; 4: 68–76.
4. Jr. Connolly ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2012; 43 (6): 1711–37.
5. Dhar R, Scalfani MT et al. Relationship Between Angiographic Vasospasm and Regional Hypoperfusion in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Stroke, published online April 5, 2012.
6. Schmidt JM, Rincon F et al. Cerebral infarction associated with acute subarachnoid hemorrhage. Neurocrit Care. Doi 10.1007/s12028-007-0003-2.
7. Juvela S. Minor leak before rupture of an intracranial aneurysm and subarachnoid hemorrhage of unknown etiology. Neurosurgery 1992; 30 (1): 7–11.
8. Claassen J, Bernardini GL, Kreiter K et al. Effect of cisternal and ventricular blood on risk of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: the Fisher scale revisited. Stroke 2001; 32 (9): 2012–20.
9. Diringer MN, Bleck TP, Hemphill III JC et al. Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: recommendations from the Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference. Neurocrit Care 2011; 15 (2): 211–40.
10. Yarlagadda S, Rajendran P, Jacob C. Cardiovascular Predictors of In-Patient Mortality Afte rSubarachnoid Hemorrhage. Neurocrit Care 2006; 5: 102–7.
11. Horowitz MB, Willet D, Keffer J. The use of cardiac troponin-I (cTnI) to determine the incidence of myocardial ischemia and injury in patients with aneurysmal and presumed aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Acta Neurochir (Wien) 1998; 140: 87–93.
12. Hachinski VC, Smith KE, Silver MD et al. Acute myocardial and plasma catecholamine changes in experimental stroke. Stroke 1986; 17: 387–90.
13. Keyrouz SG, Diringer MN. Clinical review: Prevention and therapy of vasospasm in subarachnoid hemorrhage. Crit Care 2007; 11:220. Doi:10.1186/cc5958.
14. Allen GS, Ahn HS, Preziosi TJ et al. Cerebral arterial spasm – a controlled trial of nimodipine in patients with subarachnoid subarachnoid hemorrhage. N Engl J Med 1983; 308:619–24.
15. Petruk KC, West M, Mohr G et al. Nimodipine treatment in poor-grade aneurysm patients. Results of a multicenter double-blind placebo-controlled trial. J Neurosurg 1988; 68:505–17.
16. Van Gijn J, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. Brain 2001; 124: 249–78.
17. Kassel NF, Torner JC, Jr. Haley EC, Adams HP. The international cooperative aneurysm study on the timing of surgery. Part I: Overall management results. J Neurosurg 1990; 73(1): 18–36.
18. Ronan P, Killeen MB, Alvin I et al Comparison of CT perfusion and digital subtraction angiography in the evaluation of delayed cerebral ischemia Acad Radiol 2011; 18 (9): 1094–100.
19. Enblad P, Persson L. Impact on clinical outcome of secondary brain insults during the neurointensive care of patients with subarachnoid haemorrhage: a pilot study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997; 62: 512–6.
20. Talacchi A. Sequential measurements of cerebral blood flow in the acute phase of subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg Sci 1993; 37: 9–18.
21. Hayashi T, Suzuki A, Hatazawa J et al. Cerebral circulation and metabolism in the acute stage of subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg 2000; 93: 1014–8.
22. Karibe H, Tominaga T, Sato K, Yoshimoto T. Decrease in intraoperative brain surface temperature in patients with subarachnoid haemorrhage. Acta Neurochir (Wien) 2001; 143: 9–14.
23. Ginsberg MD, Busto R. Combating hyperthermia in acute stroke: a significant clinical concern. Stroke 1998; 29: 529–34.
24. Nilsson OG, Brandt L, Ungerstedt U, Saveland H. Bedside detection of brain ischemia using intracerebral microdialysis: subarachnoid hemorrhage and delayed ischemic deterioration. Neurosurgery 1999; 45: 1176–84.
25. Ungerstedt U, Rostami E. Microdialysis in neurointensive care. Curr Pharm Des 2004; 10: 2145–52.
26. Stahl N, Mellergard P, Hallstrom A et al. Intracerebral microdialysis and bedside biochemical analysis in patients with fatal traumatic brain lesions. Acta Anaesthesiol Scand 2001; 45: 97–85.
27. Mascia L, Fedorko L et al. The accuracy of transcranial Doppler to detect vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Intensive Care Med 2003; 29: 1088–94.
28. Lewis SB, Wong ML, Bannan PE et al. Transcranial Doppler identification of changing autoregulatory thresholds after autoregulatory impairment. Neurosurgery 2001; 48: 369–75.
29. Feldman Z, Robertson CS. Monitoring of cerebral hemodynamics with jugular bulb catheters. Crit Care Clin 1997; 13: 51–77.
30. Oddo M, Schmidt JM, Carrera E et al. Impact of tight glycemic control on cerebral glucose metabolism after severe brain injury: a microdialysis study. Crit Care Med 2008; 36 (12): 3233–8.
31. Mayberg TS, Lam AM. Jugular bulb oximetry for the monitoring of cerebral blood flow and metabolism. Neurosurg Clin N Am 1996; 7: 755–65.
32. Van Der Bilt IA, Hasan D, Vandertop WP et al. Impact of cardiac complications on outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a metaanalysis. Neurology 2009; 72 (7): 635–42.
33. Wartenberg KE, Schmidt JM, Claassen J et al. Impact of medical complications on outcome after subarachnoid hemorrhage. Crit. Care Med 2006; 34 (3): 617–23.
34. Kramer AH, Gurka MJ et al. Complications associated with anemia and blood transfusion in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Crit Care Med 2008; 36 (7): 2070–5.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Рудник Евгений Николаевич – зав. отд-нием нейрореанимации Клиники нервных болезней и нейрохирургии ГБОУ ВПО УГМУ на базе МАУЗ Городская клиническая больница №40. E-mail: erudnik@mail.ru

Белкин Андрей Августович – д-р мед. наук, проф. каф. нервных болезней и анестезиологии и реаниматологии ГБОУ ВПО УГМУ, дир. АНО Клинический институт мозга. E-mail: belkin@neuro-ural.ru

Восстановление высших психических функций при дополнительной латерализованной терапии у больных в остром периоде ишемического инсульта

Е.А.Петрова[1], Н.В.Борисова[1], Е.А.Кольцова[1], Т.Г.Визель[2]

[1]ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1;
[2]ФГБОУ ВО Алтайский государственный педагогический университет. 656031, Россия, Барнаул, ул. Молодежная, д. 55

В исследование были включены 60 пациентов в остром периоде полушарного ишемического инсульта. Наряду со стандартными методами реабилитации 40 больным проводили дополнительную латерализованную терапию, направленную на активизацию пораженного (20 пациентов) либо интактного полушария (20 пациентов). Группу контроля составили 20 пациентов, которым дополнительная латерализованная терапия не проводилась. Результаты исследования показали, что дополнительная активизация левого доминантного полушария ведет к значительной положительной динамике, особенно в случае поражения гомолатерального левого полушария. Дополнительная активизация правого полушария в случае поражения левого может оказывать отрицательное влияние. При поражении правого полушария положительный эффект оказывает как левосторонняя, так и правосторонняя активизация.
Ключевые слова: инсульт, латерализованная терапия, восстановление высших психических функций.

Для цитирования: Петрова Е.А., Борисова Н.В., Кольцова Е.А., Визель Т.Г. Восстановление высших психических функций при дополнительной латерализованной терапии у больных в остром периоде ишемического инсульта. Consilium Medicum. 2016; 18 (9):

?

E.A.Petrova[1], N.V.Borisova[1], E.A.Kol'tsova[1], T.G.Vizel[2]

[1]N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1;
[2]Altai State Pedagogical University. 656031, Russian Federation, Barnaul, ul. Molodezhnaia, d. 55

??

Функциональная межполушарная асимметрия – фундаментальное свойство мозга человека. В результате многочисленных исследований было определено понятие индивидуального профиля функциональной асимметрии, под которым понимается присущее каждому субъекту определенное сочетание асимметрий [23, 12].

Согласно современным представлениям в области нейропсихологии различия в деятельности полушарий головного мозга существуют на морфологическом, функциональном и биохимическом уровнях [1, 3, 8, 15, 19, 10, 32, 33]. Так, установлено, что существуют химические маркеры олигопептидной природы лево- или правополушарного поражения, которые проявляют свою активность при поражениях мозга. Идентичные повреждения правого или левого полушария сопровождаются количественно разными сдвигами биохимических, нейрохимических, иммунологических показателей.

Наиболее полно изучены особенности функционирования левого и правого полушария, передних и задних отделов мозга [11, 20, 27, 21]. Общепризнана точка зрения о специфичном вкладе подкорковых отделов в функционирование психической деятельности при ведущем участии коры мозга [26, 30, 31]. Тем не менее подкорковые нейропсихологические синдромы изучены менее подробно, чем корковые, особенно в остром периоде инсульта [13].

Особый интерес представляют нарушения, возникающие при локальных поражениях мозга, особенно при инсультах в связи с высокой медико-социальной значимостью проблемы. В остром периоде инсульта роль полушарных вложений характеризуется смазанностью структуры дефекта, отсутствием его прямой зависимости от размеров и локализации очага поражения, этиологии заболевания, соматических и неврологических особенностей вследствие нарушения протекания процессов нейродинамики [2, 27–29]. Нейродинамические нарушения в острой стадии инсульта нередко перекрывают другие очаговые нейропсихологические синдромы, что значительно осложняет проведение занятий в острейшем периоде инсульта.

К настоящему времени выработаны универсальные критерии диагностики нарушений высших психических функций (ВПФ), а также принципы и методы работы с инсультными больными [6, 22, 25].

При любом очаговом поражении головного мозга нарушаются сложные межнейрональные связи в разных отделах полушарий, подкорковых структурах. Включение механизмов пластичности позволяет компенсировать нарушенные функции [10]. Процессы компенсации, регресс неврологического дефицита у правшей и левшей при повреждении ипси- и контрлатеральных полушарий протекают по-разному [2]. При локальных патологических процессах, таких как инсульт, межполушарная ассиметрия и латерализованные стимуляции играют существенную роль, во многом определяя особенности течения заболевания и успешность терапии [27, 32].

Восстановительное обучение по преодолению нарушений ВПФ проходит в несколько этапов, а его методы дифференцированы в зависимости от вида и формы нарушения, периода заболевания, преморбидного образователь-

ного и социального статуса больного, индивидуальных особенностей мозговой организации речевой и других ВПФ и личностных особенностей [7, 9, 14, 17, 18].

Выделяют прямые и обходные методы, которые, в свою очередь, делят на замещающие и перестраивающие. Вначале ассоциативные связи максимально экстериоризированы, делая алгоритм реализации функции максимально развернутым. Затем постепенно необходимость в них отпадает и функция сворачивается – интериоризируется. Ее осуществление приближается к нормативному. Например, перестройка речевой функции при разных формах афазии осуществляется с привлечением разных внешних опор (при сенсорной афазии – артикуляционно-графических, при эфферентной моторной – слого-ритмических и т.д.).

Принято считать, что восстановительно-компенсаторные процессы осуществляются преимущественно за счет резервов пораженного полушария. Роль интактного остается не вполне изученной, хотя в литературе имеются указания на то, что в компенсации нарушенных функций важное значение имеет также степень сохранности непострадавшего полушария, контрлатерального пораженному [24]. Более того, выдвигается точка зрения, что в нем могут возникать «зеркальные» очаги гиперактивности [4]. Наряду с этим высказывается мнение, что не исключено отрицательное влияние непораженного полушария на восстановление нарушенных функций. В частности, при исследовании церебрального кровотока у больных, перенесших инсульт, было обнаружено явление трансполушарного диашиза, приводящего к межполушарному обкрадыванию [24].

Таким образом, данные о взаимодействии полушарий в процессах компенсации нарушенных функций неоднозначны. Уточнение механизмов этого взаимодействия и возможностей взаимной компенсации полушарий – актуальная задача реабилитации после инсульта.

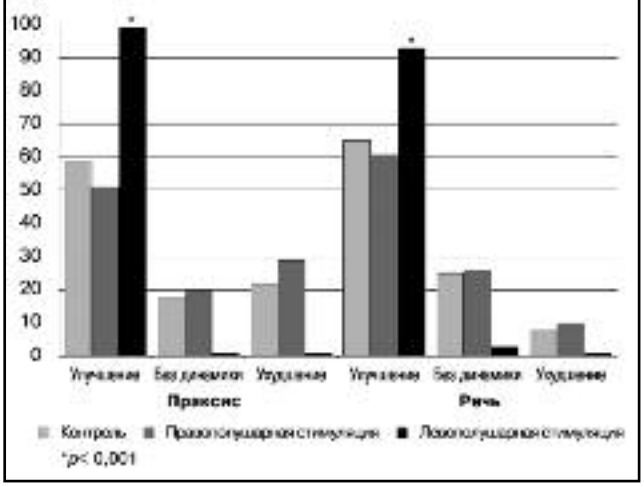
Целью настоящей работы было изучение восстановления нарушенных высших психических функций у больных в остром периоде церебрального ишемического инсульта при дополнительной активизации пораженных и интактных глубинных и корковых структур головного мозга.

Материал и методы исследования

Исследование проводили на базе неврологического отделения ГКБ № 31. Обследовали 60 пациентов (31 мужчина, 29 женщин; средний возраст 66,4±9 лет) в остром периоде впервые возникшего полушарного ишемического инсульта. В исследование не включали пациентов с кровоизлиянием в мозг, поражением мозолистого тела, наличием тяжелой соматической патологии, а также депрессивных и/или тревожных расстройств, выраженным когнитивным снижением, а также левшей.

В основную группу включили 40 больных (22 мужчины, 18 женщин; средний возраст 65±9,8 года), которым проводили дополнительную латерализованную терапию, направленную на активизацию пораженного либо интактного полушария. Из них у 20 пациентов наблюдалось поражение левого полушария головного мозга, и у 20 больных – поражение правого полушария. Половине пациентов каждой группы проводили дополнительную латерализованную терапию, направленную на активизацию пораженного полушария, другой половине – на активизацию интактного полушария. Группу контроля составили 20 пациентов (10 мужчин, 10 женщин; средний возраст 69,9±5,79 года), из них 10 больных имели локализацию инфаркта мозга в правом полушарии головного мозга и 10 пациентов – в левом. Пациентам контрольной группы провели стандартный реабилитационный курс: онтогенетическую кинезиотерапию, систему рефлекторных упражнений, кардиотренинг, поэтапную вертикализацию, индивидуальные занятия с логопедом.

Рис. 1.Динамика восстановления праксиса и речи у больных с поражением левого полушария.



С целью верификации диагноза и уточнения локализации очага поражения всем больным проводили стандартное неврологическое обследование, компьютерную томографию/магнитно-резонансную томографию головного мозга, дуплексное сканирование магистральных артерий головы, электрокардиографию, исследование свертываемости и реологии крови.

Исследование латерализации сенсомоторных функций проводили по методике Доброхотовой и Брагиной на 7-е сутки, когнитивный тест по шкале минимальной оценки психического статуса (MMSE) на 7 и 28-е сутки.

Качественную и количественную оценку нейропсихологического статуса проводили по модифицированной методике Лурия на 7, 28-е сутки инсульта (выполнение каждого теста оценивалось в баллах: 0 – безошибочное выполнение теста, 1 – единичные ошибки, с возможностью самокоррекции, 2 – наличие нескольких ошибок, 3 – грубые ошибки, 4 – задание невыполнимо).

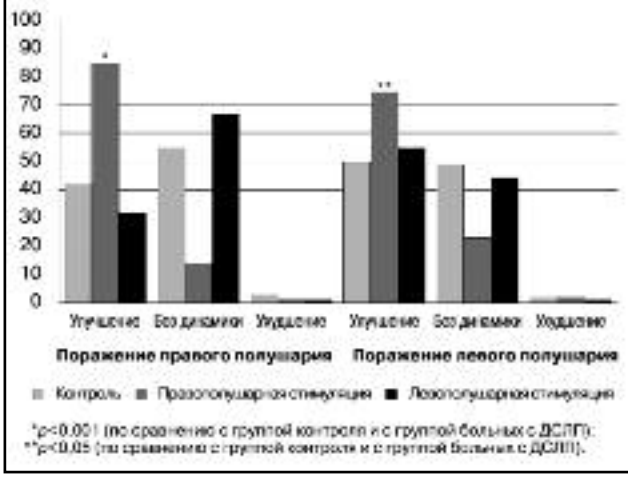
Проведение дополнительной латерализованной терапии осуществляли ежедневно с 8 по 27-е сутки от начала заболевания. Дополнительную активизацию осуществляли специально подобранными нейропсихологическими методами.

Оптическая активация левого полушария включала в себя работу с геометрическими фигурами и разные виды литеральной стимуляции. Оптическая активация правого полушария заключалась в цветовой стимуляции, в восприятии эмоциональной экспрессии, портретов, сюжетных картин. Акустическая активация левого полушария заключалась в предъявлении разных видов вербальных раздражителей, а также в отстукивании простых ритмов. Акустическая активация правого полушария включала в себя разные виды невербальной раздражителей, а также отстукивание сложных ритмов. Тактильная активация для левого полушария включала в себя распознавание знаков и символов на коже, а для правого полушария – распознавание температурных воздействий, структуры, фактуры материала.

Активация глубинных структур левого полушария заключалась в активизации функций произвольного внимания, а также разных видов целенаправленной деятельности. Активация глубинных структур правого полушария заключалась в активизации непроизвольного внимания, оживлении преморбидных стереотипов, двигательных и относящихся к разным модальностям.

Анализ материала проводили методом компьютерной обработки с использованием пакета статистических программ SPSS 11.

Рис. 2. Показатели восстановления неречевого акустического гнозиса.



*p<0,001 (по сравнению с группой контроля и с группой больных с ДСЛП);
**p<0,05 (по сравнению с группой контроля и с группой больных с ДСЛП).

Рис. 3. Показатели восстановления эмоционального гнозиса.



*p<0,005 (по сравнению с группой контроля и с группой больных с ДСЛП).

Результаты исследования

Характерным для всех больных, независимо от стороны локализации очага полушарного поражения, явилось наличие в структуре функционального дефекта билатеральных (как правополушарных, так и левополушарных) симптомов, в частности, апраксии и симультанной агнозии.

У подавляющего большинства больных с поражением левого полушария при дополнительной активизации левого же полушария (дополнительная стимуляция левого полушария – ДСЛП) отмечалась достоверная (p<0,001) положительная динамика восстановления афатических и апраксических расстройств по сравнению с группой контроля и с группой больных с дополнительной активизацией правого полушария (дополнительная стимуляция правого полушария – ДСПП), где улучшение наблюдалось лишь в половине случаев (рис. 1).

Восстановление задних отделов левого полушария характеризовалось незначительным улучшением, особенно в группе больных с ДСПП.

При оценке восстановления симультанного гнозиса в группе больных с поражением левого полушария отмечалась достоверная положительная динамика в 88% случаев в группе больных с ДСЛП (p<0,05), тогда как в группе больных с ДСПП только у 55% пациентов, самые низкие показатели были в группе контроля (25% больных). Более того, при дополнительной активизации функции правого полушария была выявлена отрицательная динамика восстановления симультанной агнозии в 12% случаев. Таким образом, достоверное улучшение нарушенных функций отмечалось в группе больных с дополнительной активизацией левого пораженного полушария.

В группе больных с поражением левого полушария и ДСПП отмечался феномен возможного ухудшения функций как передних, так и задних отделов (p<0,05).

Анализ результатов обследования больных с поражением правого полушария показал, что улучшение функции симультанного гнозиса, относящегося к функции правого полушария, отмечалось при дополнительной активизации как правого, так и левого полушарий головного мозга (77 и 70% соответственно). Очевидно, сам факт активизации, о котором больные осведомлены, переводит способ выполнения задания в произвольное русло, который является прерогативой левого полушария [6, 19].

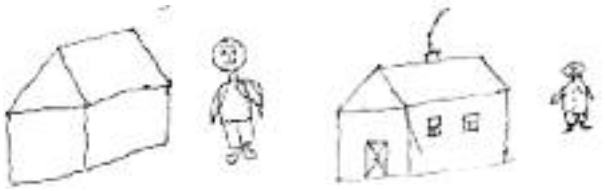
Одновременно такое положение вещей дает основание для вывода, что симультанный гнозис – такая функция, в отношении которой имеется значительная доля эквипотенциальности полушарий.

В динамике восстановления праксиса достоверной разницы между группами не выявлено, но можно отметить, что в группе больных с ДСЛП показатели были несколько выше по сравнению с остальными группами (в группе с ДСЛП улучшение отмечалось в 90% случаев, в группе контроля – в 75% случаев, в группе с ДСПП – в 77% случаев). Этот результат соответствует ожидаемому, так как праксис является преимущественно левополушарно латерализованной функцией.

Аналогичные тенденции мы видим в результатах оценки динамики восстановления функций неречевого акустического гнозиса и эмоционального гнозиса (опознание эмоционального выражения лиц на картинках и фотографиях), имеющих правополушарную отнесенность. Более высокие показатели их восстановления, как и следовало ожидать, получены в группах с дополнительной активизацией именно правого полушария, особенно в случае его поражения (рис. 2, 3).

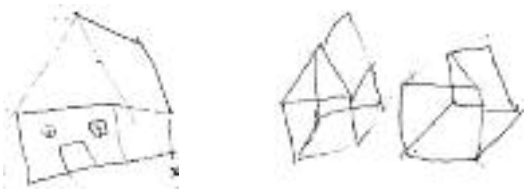


Рис. 4. Динамика восстановления рисунка у пациента с поражением левого полушария при ДСЛП.



До стимуляции После стимуляции

Рис. 5. Динамика восстановления рисунка у пациента с поражением правого полушария с ДСЛП



До стимуляции После стимуляции

Анализ результатов изменений нейродинамических нарушений показал, что значительное улучшение отмечалось в группах больных с ДСЛП (до 80%) в независимости от стороны очага поражения. Скорее всего, это объясняется усилением компонента произвольного левополушарного внимания, играющего значительную стимулирующую роль.

Что касается выполнения дополнительных заданий, здесь тоже были получены очень интересные результаты. Пациентам было дано задание нарисовать дом, человечка и написать спонтанную фразу. Анализ динамики восстановления рисунков у больных с поражением левого полушария показал, что при дополнительной стимуляции пораженного левого полушария выявлялось достоверное ($p<0,01$) улучшение у всех больных, а в случае стимуляции правого полушария отмечалось улучшение в 72% случаев и ухудшение качества рисунка в 28% случаев (рис. 4).

У больных с поражением правого полушария при дополнительной активизации правого полушария у всех больных было выявлено достоверное ($p<0,005$) улучшение. При стимуляции левого полушария отмечалась несколько иная картина: в 36% случаев качество рисунка ухудшалось (рис. 5).

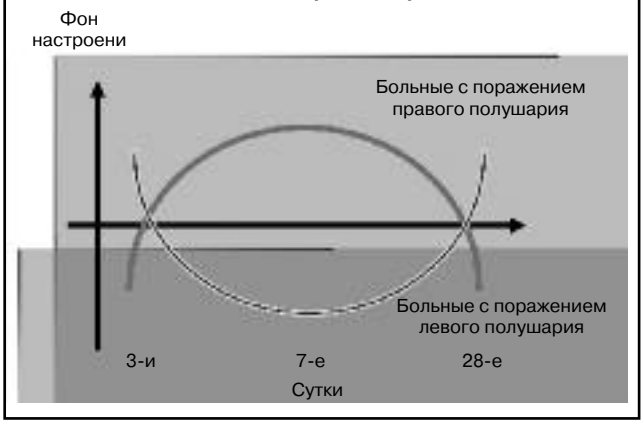
На рис. 4 можно увидеть положительную динамику восстановления рисунка у пациента с поражением левого полушария при ДСЛП (добавились важные детали).

Рис. 5 отражает отрицательную динамику восстановления рисунка у пациента с поражением правого полушария с ДСЛП (появились персеверации, проекционные ошибки).

Интересные результаты были получены при анализе написанных фраз. Задание звучало таким образом: «Напишите любую фразу, какую хотите». В независимости от очага поражения большинство больных писали штампы (к которым относятся строчки стихотворений, песен, крылатых выражений, пословиц), фразы, приближенные к штампам (подпись рисунка, свое имя, отчество, упроченные выражения), а также фразы, высоко значимые эмоционально. Все это – продукция правого полушария, которое тесно связано с эмоциональным состоянием и первым реагирует на стресс [5, 6].

При оценке написания фраз в динамическом наблюдении у некоторых больных после дополнительной активизации левого полушария штамп сменялся на собственное письмо. И наоборот, у больных с дополнительной активизацией правого полушария в динамике эмоционально окрашенная фраза сменялась строкой из стихотворения или песни.

Рис. 6. Динамика изменения фона настроения.



Также было получены интересные данные, связанные с межполушарной асимметрией в плане эмоционального реагирования пациентов на ситуацию (рис. 6). У больных с поражением правого полушария на 7–10-е сутки инсульта отмечалась смена настроения. Эйфоричный фон менялся на дисфоричный. Отмечались напряженность, раздражительность, иногда негативизм. Через 10–14 дней опять появлялась эйфория. Обратная ситуация была выявлена у больных с поражением левого полушария. У них также в течение первой недели дисфоричный фон настроения менялся на эйфоричный. Через 10–14 дней возвращался прежний фон. Все эти колебания настроения не зависели от вида стимуляции.

Полученные результаты подтверждают существование полушарной специализации в контроле эмоций [16, 26]. По данным литературы преобладание активности левого полушария связано с положительной оценкой эмоционально значимых событий, а преобладание правого – с отрицательным сдвигом в эмоциональной сфере [3, 16, 26].

Заключение

Результаты проведенного исследования являются важными для организации процесса восстановительного обучения, так как демонстрируют различия в динамике функций левого и правого полушарий мозга с преобладанием компенсаторных возможностей левого полушария. В процессе восстановительного обучения больных с любой локализацией очага поражения дополнительная активизация левого доминантного полушария ведет к значительной положительной динамике, особенно в случае поражения гомолатерального левого полушария. Дополнительная активизация правого полушария в случае поражения левого оказывается менее значима в получении положительного эффекта и даже может оказывать отрицательное влияние.

При поражении правого полушария положительный эффект оказывает как левосторонняя, так и правосторонняя активизация. Дополнительная активизация пораженного правого полушария является более эффективной при восстановлении субдоминантных функций.

Литература/References

1. Балонов Л.Я., Деглин В.Л. Слух и речь доминантного и недоминантного полушарий. Л.: Наука, 1976. / Balonov L.Ia., Deglin V.L. Slukh i rech' dominantnogo i nedominantnogo polusharii. L.: Nauka, 1976. [in Russian]
2. Боголепова А.Н. Особенности ишемического инсульта в зависимости от локализации очага поражения. Структурно-функциональные и нейрохимические закономерности асимметрии и пластичности мозга: Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. М., 2005; с. 123–5. / Bogolepova A.N. Osobennosti ishemicheskogo insul'ta v zavisimosti ot lokalizatsii ochaga porazheniia. Strukturno-funktsional'nye i neirokhimicheskie zakonomernosti asimmetrii i plastichnosti mozga: Materialy Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem. M., 2005; s. 123–5. [in Russian]

3. Брагина Н.Н., Доброхотова Т.А. Функциональная асимметрия человека. М.: Медицина, 1981. / Bragina N.N., Dobrokhotova T.A. Funktsional'naia asimmetriia cheloveka. M.: Meditsina, 1981. [in Russian]
4. Бурлакова М.К. Речь и афазия. М.: Медицина, 1997. / Burlakova M.K. Rech' i afaziia. M.: Meditsina, 1997. [in Russian]
5. Скворцова В.И., Петрова Е.А., Брусов О.С., Шаклунова Н.В. Патогенетические особенности развития постинсультных аффективных расстройств. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2010; 7 (110): 35–40. / Skvortsova V.I., Petrova E.A., Brusov O.S., Shaklunova N.V. Patogeneticheskie osobennosti razvitiia postinsul'tnykh affektivnykh rasstroistv. Zhurn. nevrologii i psikhiatrii im. S.S.Korsakova. 2010; 7 (110): 35–40. [in Russian]
6. Визель Т.Г. Основы нейропсихологии. М.: АСТ, 2009. / Vizel' T.G. Osnovy neiropsikhologii. M.: AST, 2009. [in Russian]
7. Волченкова О.В., Герасименко М.Ю., Скворцова В.И. К вопросу о применении физических факторов в остром периоде церебрального инсульта. Инсульт. Журн. Неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова (Прил.). 2007: 279. / Volchenkova O.V., Gerasimenko M.Iu., Skvortsova V.I. K voprosu o primenenii fizicheskikh faktorov v ostrom periode tserebral'nogo insul't'a. Insul't. Zhurn. Nevrologii i psikhiatrii im. S.S.Korsakova (Pril.). 2007: 279. [in Russian]
8. Голод В.И., Мачинская Р.И., Фишман Н.М. Функциональная асимметрия полушарий: норма и патология. В кн.: Функциональная асимметрия мозга при нарушениях речевого и слухового развития. М.: Наука, 1992; с. 6–39. / Golod V.I., Machinskaia R.I., Fishman N.M. Funktsional'naia asimmetriia polusharii: norma i patologiia. V kn.: Funktsional'naia asimmetriia mozga pri narusheniiakh rechevogo i slukhovogo razvitiia. M.: Nauka, 1992; s. 6–39. [in Russian]
9. Григорьева В.Н., Ковязина М.С., Тхостов А.Ш. Когнитивная нейрореабилитация больных с очаговыми поражениями головного мозга. Учебное пособие. М.: УМК «Психология»; Московский психолого-социальный институт, 2006. / Grigor'eva V.N., Koviazina M.S., Tkhostov A.Sh. Kognitivnaia neiroreabilitatsiia bol'nykh s ochagovymi porazheniiami golovnogo mozga. Uchebnoe posobie. M.: UMK «Psikhologiia»; Moskovskii psikhologo-sotsial'nyi institut, 2006. [in Russian]
10. Гусев Е.И., Камчатнов П.Р. Пластичность нервной системы. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2004; 3: 75–6. / Gusev E.I., Kamchatnov P.R. Plastichnost' nervnoi sistemy. Zhurn. nevrologii i psikhiatrii im. S.S.Korsakova. 2004; 3: 75–6. [in Russian]
11. Доброхотова Т.А., Брагина Н.Н. Левши. М.: Книга, 1994. / Dobrokhotova T.A., Bragina N.N. Levshi. M.: Kniga, 1994. [in Russian]
12. Доброхотова Т.А., Брагина Н.Н. Методологическое значение принципа асимметрии в изучении функциональной организации мозга. В кн.: Функциональная межполушарная асимметрия. Хрестоматия. М. : Научный мир, 2004: с. 15–79. / Dobrokhotova T.A., Bragina N.N. Metodologicheskoe znachenie printsipa asimmetrii v izuchenii funktsional'noi organizatsii mozga. V kn.: Funktsional'naia mezhpolusharnaia asimmetriia. Khrestomatiia. M. : Nauchnyi mir, 2004: s. 15–79. [in Russian]
13. Жаворонкова Л.А. Особенности межполушарной асимметрии энцефалограммы правшей и левшей как отражение взаимодействия коры и регуляторных систем мозга. В кн.: Функциональная асимметрия. М.: Научный мир, 2003; с. 278–92. / Zhavoronkova L.A. Osobennosti mezhpolusharnoi asimmetrii entsefalogrammy pravshei i levshei kak otrazhenie vzaimodeistviia kory i reguliatornykh sistem mozga. V kn.: Funktsional'naia asimmetriia. M.: Nauchnyi mir, 2003; s. 278–92. [in Russian]
14. Иванова Г.Е., Скворцова В.И., Киспаева Т.Т., Черных Н.П. Некоторые особенности когнитивной реабилитации в остром периоде церебрального инсульта. Материалы I Международного конгресса «Нейрореабилитация-2009» 2–3 июня. М., 2009; с. 47. / Ivanova G.E., Skvortsova V.I., Kispaeva T.T., Chernykh N.P. Nekotorye osobennosti kognitivnoi reabilitatsii v ostrom periode tserebral'nogo insul't'a. Materialy I Mezhdunarodnogo kongressa «Neiroreabilitatsiia-2009» 2–3 iiunia. M., 2009; s. 47. [in Russian]
15. Кок Е.П. Зрительные агнозии . М.: Медицина, 1967. / Kok E.P. Zritel'nye agnozii . M.: Meditsina, 1967. [in Russian]
16. Кроль В.М. Психология. М.: Высшая школа, 2005. / Krol' V.M. Psikhologiia. M.: Vysshaia shkola, 2005. [in Russian]
17. Кудрявцева Г.Ю. Комплекс упражнений для улучшения внимания, памяти и равновесия при хронической ишемии головного мозга. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Томск, 2005. / Kudriavtseva G.Iu. Kompleks uprazhnenii dlia uluchsheniia vnimaniia, pamiati i ravnovesiia pri khronicheskoi ishemii golovnogo mozga. Avtoref. diss. ... kand. med. nauk. Tomsk, 2005. [in Russian]
18. Кузнецова О.В., Кудрявцева Г.Ю. «Гимнастика мозга» для активизации межполушарных связей под контролем прикладной кинезиологии. II Тихоокеанский конгресс по традиционной медицине. Владивосток, 2001; с. 163–5. / Kuznetsova O.V., Kudriavtseva G.Iu. «Gimnastika mozga» dlia aktivizatsii mezhpolusharnykh sviazei pod kontrolem prikladnoi kineziologii. II Tikhookeanskii kongress po traditsionnoi meditsine. Vladivostok, 2001; s. 163–5. [in Russian]
19. Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека. М.: МГУ, 1969. / Luriia A.R. Vysshie korkovye funktsii cheloveka. M.: MGU, 1969. [in Russian]
20. Семенович А.В. Межполушарная организация психических процессов у левшей. М.: МГУ, 1991. / Semenovich A.V. Mezhpolusharnaia organizatsiia psikhicheskikh protsessov u levshei. M.: MGU, 1991. [in Russian]
21. Сергиенко Е. А., Дозорцева А. В. Функциональная асимметрия полушарий мозга // Функциональная межполушарная асимметрия: хрестоматия. М.: Научный мир, 2004; с. 219–57. / Sergienko E. A., Dozortseva A. V. Funktsional'naia asimmetriia polusharii mozga // Funktsional'naia mezhpolusharnaia asimmetriia: khrestomatiia. M.: Nauchnyi mir, 2004; s. 219–57. [in Russian]
22. Сидоренко Е. В. Методы математической обработки в психологии. СПб.: Речь, 2004. / Sidorenko E. V. Metody matematicheskoi obrabotki v psikhologii. SPb.: Rech', 2004. [in Russian]
23. Силина Е.А., Евтух Т.В. Межполушарная асимметрия и индивидуальные различия. Учебное пособие для вузов. Пермь, 2005. / Silina E.A., Evtukh T.V. Mezhpolusharnaia asimmetriia i individual'nye razlichiia. Uchebnoe posobie dlia vuzov. Perm', 2005. [in Russian]
24. Трауготт Н.Н. Нарушение взаимодействия полушарий при очаговых поражениях мозга как проблема нейропсихологии. Нейропсихологические исследования в неврологии, нейрохирургии и психиатрии. Л.: 1981; с. 7–13. / Traugott N.N. Narushenie vzaimodeistviia polusharii pri ochagovykh porazheniiakh mozga kak problema neiropsikhologii. Neiropsikhologicheskie issledovaniia v nevrologii, neirokhirurgii i psikhiatrii. L.: 1981; s. 7–13. [in Russian]
25. Траченко О.П. Функциональная асимметрия мозга и принципы анализа лексического и грамматического материала. Физиология человека. 2001; 27 (1). / Trachenko O.P. Funktsional'naia asimmetriia mozga i printsipy analiza leksicheskogo i grammaticheskogo materiala. Fiziologiia cheloveka. 2001; 27 (1). [in Russian]
26. Хомская Е.Д. Хрестоматия по нейропсихологии. М.: Институт общегуманитарных исследований, 2004. / Khomskaia E.D. Khrestomatiia po neiropsikhologii. M.: Institut obshchegumanitarnykh issledovanii, 2004. [in Russian]
27. Цветкова Л.С. Нейропсихология и афазия: новый подход.- М.: Московский психолого-социальный институт; Воронеж: Издательство НПО « Модэк», 2001. / Tsvetkova L.S. Neiropsikhologiia i afaziia: novyi podkhod.- M.: Moskovskii psikhologo-sotsial'nyi institut; Voronezh: Izdatel'stvo NPO « Modek», 2001. [in Russian]
28. Чуприков А.П., Палиенко И.А. Влияние полушарий головного мозга на функциональные системы организма. В кн.: Функциональная межполушарная асимметрия: хрестоматия. М.: Научный мир, 2004; с. 677–89. / Chuprikov A.P., Palienko I.A. Vliianie polusharii golovnogo mozga na funktsional'nye sistemy organizma. V kn.: Funktsional'naia mezhpolusharnaia asimmetriia: khrestomatiia. M.: Nauchnyi mir, 2004; s. 677–89. [in Russian]
29. Шкловский В.М., Визель Т.Г. Восстановление речевой функции у больных с разными формами афазии. М.: Ассоциация дефектологов, 2000. / Shklovskii V.M., Vizel' T.G. Vosstanovlenie rechevoi funktsii u bol'nykh s raznymi formami afazii. M.: Assotsiatsiia defektologov, 2000. [in Russian]
30. Hoorn A. Handedness and dominant side of symptoms in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 2011; 17 (1): 58–60.
31. Cubo E. Motor laterality asymmetry and nonmotor symptoms in Parkinson's. Movement disorders 2010; 25 (1): 70–5.
32. Kimura D. Dual functional asymmetry of the brain in visual perception. Neuropsychology 1966; 4: 278–85.
33. Ramirez M, Prieto I, Vives F et al. Neuropeptides, neuropeptidases and brain asymmetry. Curr Protein Pept Sci 2004; 5: 497–506.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Петрова Елизавета Алексеевна – д-р мед. наук, доц. каф. фундаментальной и клинической неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова, ведущий научный сотрудник НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта

Борисова Наталья Викторовна – логопед-афазиолог, науч. сотр. НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Кольцова Евгения Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. фундаментальной и клинической неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И Пирогова, ст. науч. сотр. НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта

Визель Татьяна Григорьевна – д-р пед. наук, проф., проф. каф. логопедии Алтайской государственной педагогической академии, логопед-нейропсихолог, действительный член АМТН

Транслюминальная баллонная ангиопластика со стентированием позвоночных артерий: клинические и нейрофизиологические аспекты

М.Ю.Максимова✉, С.И.Скрылев, Ж.Н.Сермагамбетова, П.А.Федин, А.Ю.Кощеев, В.Л.Щипакин, И.А.Синицын

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

Транслюминальная баллонная ангиопластика (ТБА) со стентированием позвоночных артерий (ПА) является эндоваскулярным вмешательством, направленным на улучшение кровоснабжения головного мозга, с низким риском развития осложнений и длительным клиническим эффектом. Цель исследования – клинико-нейрофизиологическая оценка эффективности ТБА со стентированием ПА. Проведены исследование качества жизни и мониторинг акустических стволовых вызванных потенциалов (АСВП) у 50 пациентов (средний возраст 64±6 лет) с гемодинамически значимым атеростенозом экстракраниальной части ПА. В когорте больных до стентирования ПА наблюдались низкие показатели качества жизни. При анализе параметров АСВП выявлено их изменение в виде удлинения межпикового интервала I–V и латентного периода V пика, уменьшения амплитуды I пика. После ТБА со стентированием ПА наблюдалось укорочение латентного периода V пика (по сравнению с предоперационным периодом), что свидетельствует об улучшении проводящих функций ствола мозга. Через 6 мес после стентирования ПА выявлено повышение показателей качества жизни пациентов в физической и психологической сферах.

Ключевые слова: транслюминальная баллонная ангиопластика со стентированием позвоночных артерий, эндоваскулярные методы лечения, атеростеноз позвоночных артерий, коротколатентные акустические стволовые вызванные потенциалы, качество жизни.

✉ncnmaximova@mail.ru

Для цитирования: Максимова М.Ю., Скрылев С.И., Сермагамбетова Ж.Н. и др. Транслюминальная баллонная ангиопластика со стентированием позвоночных артерий: клинические и нейрофизиологические аспекты. Consilium Medicum. 2016; 18 (9):

Transluminal balloon angioplasty with stenting of vertebral arteries: clinical and neurophysiological aspects

M.Yu.Maximova✉, S.I.Skrylev, Zh.N.Sermagambetova, P.A.Fedin, A.Yu.Koshcheev, V.L.Shchipakin, I.A.Sinicyn

Research Center of Neurology. 25367, Russian Federation, Moscow, Volokolamskoe sh., d. 80

Transluminal balloon angioplasty with stenting of vertebral arteries (VA) is an effective endovascular technique for improving cerebral blood flow with a low complication rate and good long-term results. The aim of this study was to assessment of quality of life and brainstem disfunction in patients after transluminal balloon angioplasty with stenting of VA. Study group included 50 patients (mean age, 64±6 years) with hemodynamically significant of extracranial VA stenosis. In a cohort of the patients included in research low indicators of life quality were observed before stenting of VA. Patients with hemodynamically significant of extracranial VA stenosis had brainstem auditory evoked potentials abnormalities including elongation of interpeak intervals I-V and V peak latency, reducing I peak amplitude. After transluminal balloon angioplasty with stenting of VA revealed a shortening V peak the latency (compared to preoperative period), reflecting the improved of the brainstem conductive functions. In 6 months after stenting of vertebral arteries indicators of life quality are raised in physical and psychological spheres.

Key words: transluminal balloon angioplasty with stenting of vertebral arteries, endovascular treatment, atherostenosis of vertebral arteries, short latency brainstem auditory evoked potentials, quality of life.

✉ncnmaximova@mail.ru

For citation: Maximova M.Yu., Skrylev S.I., Sermagambetova Zh.N. et al. Transluminal balloon angioplasty with stenting of vertebral arteries: clinical and neurophysiological aspects. Consilium Medicum. 2016; 18 (9):

Нарушения кровообращения в вертебробазилярной системе (ВБС) часто имеют гемодинамический характер и составляют 30% всех нарушений мозгового кровообращения (НМК) и 70% транзиторных ишемических атак [1, 2]. Прогрессирование вертебробазилярной недостаточности (ВБН) сопровождается снижением качества жизни (КЖ) и приводит к социальной дезадаптации.

Наряду с модификацией образа жизни, использованием антиагрегантов и статинов стратегическим направлением профилактики инсульта в ВБС является хирургическое лечение. Получены убедительные доказательства снижения риска развития инсульта после восстановления кровотока в стенозированном сегменте позвоночных артерий (ПА) [1, 3].

Эндоваскулярное лечение в последние годы стало альтернативой открытым хирургическим вмешательствам, так как является малоинвазивным видом реконструктивной операции с низким интра- и послеоперационным риском развития осложнений, а также клиническим эффектом [4, 5]. Особое место занимает транслюминальная баллонная ангиопластика (ТБА) со стентированием ПА. Этот вид реконструктивной операции применяется наиболее часто. Практически всегда удается восстановить кровоток. Ранее проведенный анализ результатов стентирования ПА выявил отсутствие развития в раннем и позднем послеоперационном периоде острых НМК, инфаркта миокарда, летальных случаев и регресс клинических проявлений ВБН [6].

Традиционными методами оценки результатов ТБА со стентированием ПА являются состояние мозгового кровотока, клиническое состояние пациентов, развитие цереброваскулярных и кардиальных осложнений в интра- и послеоперационном периоде, летальность.

Проспективные рандомизированные исследования (CAVATAS, VAST, SSYLVIA) доказали преимущество хирургического лечения перед медикаментозным в профилактике инсульта при атеростенозе ПА [4, 7, 8]. При стентировании устья ПА у большинства пациентов наблюдается непосредственный клинико-ангиографический эффект, заключающийся в устранении стеноза артерии, регрессе клинических проявлений недостаточности кровообращения в ВБС и снижении риска развития инсульта.

В последние годы появился еще один критерий оценки эффективности хирургического лечения – КЖ, который является интегральным показателем общего состояния здоровья, основанным на субъективном восприятии пациента своего физического, социального и психического благополучия [1, 9].

Исследование акустических стволовых вызванных потенциалов (АСВП) нашло применение в клинической практике при диагностике доклинических стадий ВБН. Наибольшее клиническое значение имеют такие параметры АСВП, как нестабильность ответа, удлинение латентного периода и межпиковых интервалов [10].

Цель исследования – клинико-нейрофизиологическая оценка эффективности ТБА со стентированием ПА.

Таблица 1. Клиническая значимость изменений КЖ по SF-36, version 2.0

Шкала	Пороги различий клинической значимости изменений, баллы		
	минимальная значимость	средняя значимость	значительно выраженная значимость
PF	10–15	25–30	35
RP	12,5–25	31,25–37,5	43,75–50
BP	20–40	40	60
GH	15–20	30–35	45
VT	18,75–25	31,25–50	43,75–68,75
SF	25–37,5	37,5–62,5	50–75
RE	16,7–25	33,3	50
MH	15–20	25–30	45

Материалы и методы

Исследование проводилось в отделении сосудистой и эндоваскулярной хирургии ФГБНУ «Научный центр неврологии». За период с 2014 по 2015 г. транслюминальная ангиопластика со стентированием ПА выполнена 50 пациентам с ВБН, обусловленной гемодинамически значимыми стенозами экстракраниальной части ПА. Из них было 40 мужчин (средний возраст 67±8 лет) и 10 женщин (средний возраст 64±6 лет).

В исследование не включались пациенты с постоянной формой мерцательной аритмии, постоянной электрокардиостимуляцией, декомпенсированной соматической патологией.

Изучение клинической картины заболевания и определение показаний к хирургическому лечению осуществлялось на основании данных анамнеза, исследования соматического и неврологического статуса, результатов дополнительных методов исследования, а также международных рекомендаций «Принципы ведения пациентов с заболеваниями сонных и позвоночных артерий» [11].

Диагноз недостаточности кровотока в артериях ВБС основывался на характерном симптомокомплексе, объединяющем несколько групп клинических симптомов. Это зрительные и глазодвигательные расстройства, нарушения статики и координации движений, вестибулярные нарушения. Инфаркт в ВБС ранее перенесли 16 пациентов. Все они обследованы отоневрологом. Патология периферического участка слухового анализатора была исключена.

Диагностика выраженности структурных изменений экстра- и интракраниальных артерий основывалась на данных дуплексного сканирования (Logiq 9 GE, США) и спиральной компьютерной ангиографии.

Для определения локализации и характера изменений головного мозга применялась магнитно-резонансная томография (Magnetom Symphony 1,5 Тл, Siemens), включая режим диффузионно взвешенных изображений, до, в течение 24 ч после операции и в отдаленном послеоперационном периоде (через 6 мес).

В отдаленном послеоперационном периоде были обследованы 50 пациентов. Средний срок наблюдения составил 6 мес.

Во всех случаях после стентирования отмечены восстановление кровотока в стенозированной ПА и регресс неврологических симптомов ВБН. В интра- и послеоперационном периодах случаев острого НМК, инфаркта миокарда или летального исхода не наблюдалось.

Для оценки КЖ пациентов применялась анкета-опросник SF-36 (русскоязычная версия: http://atio-irk.ru/attachments/article/78/sf36.pdf; компьютерная программа «Тест качества жизни SF-36»: http://atio-irk.ru/attachments/article/78/sf36.zip) до и через 6 мес после стентирования ПА.

Анкета-опросник SF-36 состоит из 36 вопросов, сгруппированных в 8 шкал:

1. Физическое функционирование (PF). Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что физические возможности пациента значительно снижены.
2. Ролевое физическое функционирование (RP) – влияние физического состояния пациента на повседневную деятельность. Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о значительных ограничениях в профессиональной деятельности и ведении домашнего хозяйства.
3. Интенсивность боли (P). Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что боль значительно ограничивает активность пациента.
4. Общее состояние здоровья (GH) – оценка больным состояния своего здоровья в настоящий момент.
5. Жизненная активность (VT). Низкий балл по этой шкале свидетельствует об утомлении пациента, снижении активности.
6. Социальное функционирование (SF) – социальная активность, эмоциональная и физическая способность пациента общаться с другими людьми. Низкие показатели свидетельствуют о значительном ограничении социальных контактов, снижении уровня общения в связи с ухудшением физического и эмоционального состояния пациента.
7. Ролевое эмоциональное функционирование (RE) – влияние эмоционального состояния пациента на повседневную деятельность. Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о значительных ограничениях в повседневной деятельности.
8. Психическое здоровье (MH). Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о депрессивных, тревожных состояниях, психическом неблагополучии.

Результаты выражаются в баллах от 0 до 100 по каждой из 8 шкал. Чем выше балл по SF-36, тем лучше показатель КЖ.

Шкалы физического функционирования, ролевого физического функционирования интенсивности боли, общего состояния здоровья формируют «физический компонент здоровья»; шкалы жизненной активности, социального функционирования, ролевого эмоционального функционирования и психического здоровья формируют «психологический компонент здоровья».

Динамика показателей КЖ по опроснику SF-36 оценивалась в соответствии с рекомендациями Комитета экспертов по определению клинической значимости изменений состояния здоровья у пациентов с сердечно-сосудистой патологией [9] (табл. 1).

Оценка состояния стволовых функций проводилась с помощью АСВП перед операцией, в раннем (через 3 мес) и отдаленном (через 6 мес) послеоперационном периодах. Исследование выполнялось в лаборатории клинической нейрофизиологии ФГБНУ «Научный центр неврологии» на аппаратах VIKING-IV (Nicolet, США) и «Нейро-МВП» («Нейрософт», Россия). Регистрация АСВП производилась в соответствии со стандартными требованиями и рекомендациями В.В.Гнездицкого [10].

АСВП – метод регистрации биоэлектрической активности слуховой проводящей системы мозга в ответ на звуковые стимулы. Коротколатентные АСВП представляют со-

Таблица 2. Динамика показателей КЖ пациентов после ТБА со стентированием ПА

Показатели КЖ	До операции Me [25th;75th], n=50	Через 6 мес после операции Me [25th;75th], n=50	*p*
PF	20 [10;28]	24 [16;28]	0,001
RP	6 [5;8]	42 [27;58]	0,001
P	7 [5;8]	6 [4;7]	
GH	18 [10;22]	19 [12;23]	
VT	15 [10;21]	16 [12;22]	
SF	7 [5;9]	7 [5;9]	
RE	5 [4;6]	39 [25;50]	0,001
MH	18 [10;23]	20 [12;27]	0,001

Таблица 3. Амплитуда и латентный период основных пиков АСВП

Показатель	Норма	До операции (n=50)	Ранний послеоперационный период (n=50)	Отдаленный послеоперационный период (n=50)
Ипсилатеральная сторона				
Амплитуда I пика, мкВ	0,28	0,18* (0,005)	0,15* (0,005)	0,16* (0,005)
Латентность I пика, мс	1,7	1,64	1,65	1,62
Амплитуда III пика, мкВ	0,23	0,21	0,20	0,21
Латентность III пика, мс	3,9	3,79* (0,005)	3,76* (0,000)	3,74* (0,000)
Амплитуда V пика, мкВ	0,43	0,38	0,33	0,36
Латентность V пика, мс	5,7	5,8* (0,005)	5,5* (0,005); [0,002]	5,5* (0,005); [0,002]
Контралатеральная сторона				
Амплитуда I пика, мкВ	0,28	0,20	0,20	0,20
Латентность I пика, мс	1,7	1,58* (0,003)	1,58* (0,003)	1,55* (0,003)
Амплитуда III пика, мкВ	0,23	0,22	0,22	0,21
Латентность III пика, мс	3,9	3,78	3,68	3,64
Амплитуда V пика, мкВ	0,43	0,43	0,39	0,43
Латентность V пика, мс	5,7	5,75	5,63	5,7

*Указана медиана параметра. В круглых скобках – значимость отличия от нормы, в квадратных – значимость отличия от показателя в предоперационном периоде при использовании критерия знаковых рангов Вилкоксона.

бой несколько последовательных колебаний, которые называют компонентами или пиками.

Регистрация АСВП производилась при последовательной стимуляции короткими звуковыми щелчками каждого уха отдельно. Длительность стимуляции составляла 0,1 мс, интенсивность – 70 дБ над порогом слышимости, частота – 10 Гц, число усреднений – 4000. Активные электроды располагались на сосцевидных отростках, референтный электрод – на вертексе (Cz), электрод заземления – в области лба (Fpz).

У здорового человека при достаточной интенсивности звукового стимула в первые 10 мс определяются 7 компонентов, которые обозначают римскими цифрами. Серия потенциалов наблюдается при последовательной стимуляции медуллопонтинного и понтомезэнцефального участков слухового пути.

Большинство исследователей придерживаются следующего мнения о происхождении отдельных компонентов АСВП:

- I пик – ответ дистальной части слухового нерва;
- II пик генерируется проксимальной (интракраниальной) частью слухового нерва и улитковыми ядрами;
- III пик – комплексом верхней оливы;
- IV и V пики – ответы акустических структур, в частности латеральной петли, на уровне верхних отделов моста мозга и среднего мозга;
- VI и VII генерируются нижними холмиками и медиальным коленчатым телом.

Латентные периоды (время появления после подачи стимула) I, III, V пиков, амплитуда I, III, V пиков, межпиковые интервалы (для оценки времени проведения на медуллопонтинном и понтомезэнцефальном участке) I–III, III–V, I–V анализировались на ипсилатеральной (на стороне атеростеноза ПА) и контралатеральной стороне. Значимыми в динамике считали изменения амплитуды пиков на 20%, латентного периода АСВП – на 0,1 мс и более.

ТБА выполнялась в рентгенорадиологической операционной. Под местной анестезией раствором новокаина проводится пункция правой общей бедренной артерии и устанавливается проводник. Далее производится катетеризация аорты. Внутриартериально вводится гепарин. Выполняются аортография и селективная ангиография ветвей дуги аорты. В области атеростеноза ПА устанавливается система для имплантации стента и раскрывается стент. Далее производятся замена системы доставки стента на дилатационный баллон и баллонная дилатация (8–10 АТМ, время дилатации – от 3 до 6 с).

Технический успех хирургического лечения включает доставку стента в область атеростеноза и его раскрытие. Были имплантированы 62 стента (12 пациентам проводилось стентирование обеих ПА). Использовались стенты с лекарственным покрытием (сиролимусом и такролимусом).

До операции и в послеоперационном периоде все пациенты получали двойную антиагрегационную терапию (ацетилсалициловая кислота в дозе 100 мг/сут в сочетании с клопидогрелом – 75 мг/сут), статины и гипотензивные препараты.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр неврологии». До проведения хирургического лечения от всех больных было получено информированное согласие.

Для статистической обработки данных использовался пакет SPSS 19.0. Различия между группами считались достоверными при уровне значимости $p<0,05$.

Таблица 4. Межпиковые интервалы АСВП

Показатель	Норма	До операции (n=50)	Ранний послеоперационный период (n=50)	Отдаленный послеоперационный период (n=50)
Ипсилатеральная сторона				
Межпиковый интервал I–III, мс	2,3	2,15* (0,002)	2,11* (0,002)	2,2* (0,005)
Межпиковый интервал III–V, мс	1,9	2,05	1,93	2,02
Межпиковый интервал I–V, мс	4,0	4,2* (0,002)	4,9* (0,000); [0,000]	4,2* (0,002)
Контралатеральная сторона				
Межпиковый интервал I–III, мс	2,3	2,14* (0,002)	2,21	2,21
Межпиковый интервал III–V, мс	1,9	2,02	1,9	1,98
Межпиковый интервал I–V, мс	4,0	4,16	4,12	4,19

*Указана медиана параметра. В круглых скобках – значимость отличия от нормы, в квадратных – значимость отличия от показателя в предоперационном периоде при использовании одновыборочного критерия знаковых рангов Вилкоксона.

Рис. 1. Динамика латентного периода основных пиков АСВП.

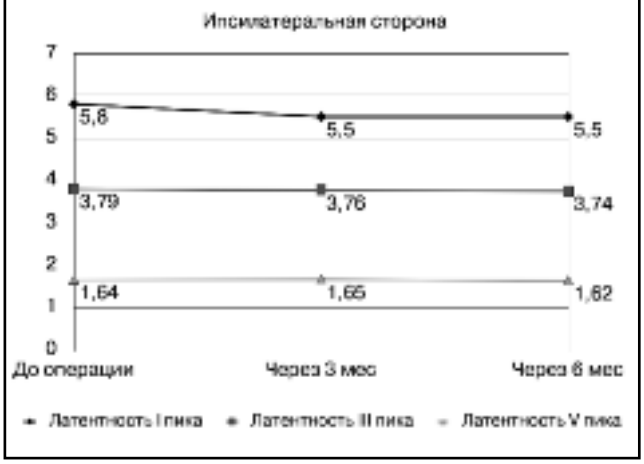
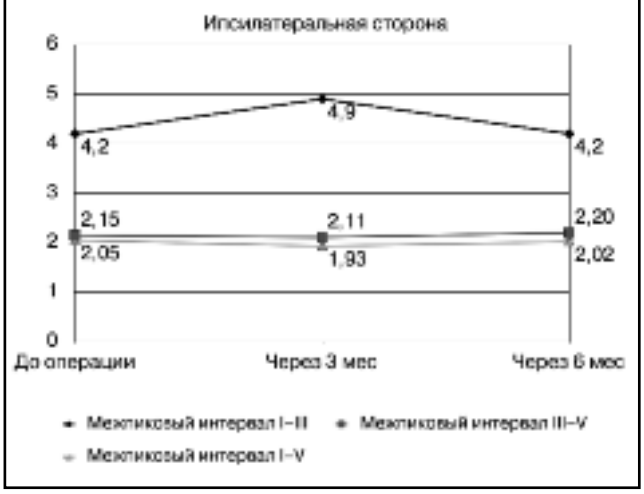


Рис. 2. Динамика межпиковых интервалов АСВП.



Результаты исследования

В когорте пациентов, включенных в исследование, до стентирования ПА наблюдались низкие показатели КЖ (табл. 2), что обусловлено тяжестью атеросклероза, выраженностью эмоционально-личностных нарушений, значительными ограничениями физической активности.

Показатели КЖ пациентов через 6 мес после стентирования ПА повышаются в психологической и физической сферах, что свидетельствует об эффективности этого метода хирургического лечения. Выявленные различия имеют среднюю клиническую значимость по шкалам ролевого эмоционального и физического функционирования (RE и RP).

У больных с атеростенозом ПА в предоперационном периоде на ипсилатеральной стороне наблюдались изменения АСВП в виде уменьшения амплитуды I пика, удлинения латентного периода V пика и укорочения латентного периода III пика (табл. 3).

Уменьшение амплитуды I пика может быть обусловлено нарушением функции дистальной части слухового нерва. Удлинение латентного периода V пика возможно связано с нарушением проведения импульса в области среднего мозга. Гиперактивность стволовых структур проявлялась в укорочении латентного периода III пика.

Выявленные патологические изменения параметров АСВП рассматриваются как признаки дисфункции слуховой проводящей системы и являются отражением функциональной дезинтеграции ствола мозга у больных с патологией ВБС, обусловленной гемодинамически значимым стенозом экстракраниальной части ПА.

Наиболее выраженные нарушения отмечались у пациентов, имеющих длительный анамнез ВБН и повторных острых НМК в ВБС.

После операции ТБА со стентированием ПА выявлено укорочение латентного периода V пика (по сравнению с предоперационным периодом), что свидетельствует об улучшении проводящих функций ствола мозга (см. табл. 3, рис. 1).

Второй тип изменений АСВП в виде слияния II и III или III и IV пиков, раздвоения пиков, расширения межпиковых интервалов встречался в пред- и послеоперационном периодах и расценивался как признак дисфункции ствола мозга (табл. 4).

У большинства больных выявлены удлинение межпикового интервала I–V и укорочение межпикового интервала I–III на ипсилатеральной стороне, что свидетельствует о нарушении функции слуховых структур на понтомезенцефальном участке. У 28 (56%) пациентов наблюдалось двустороннее нарушение функции слуховых проводящих путей.

Наиболее выраженное удлинение межпикового интервала I–V отмечено в раннем послеоперационном периоде (см. табл. 4, рис. 2). Увеличение межпиковых интервалов без уменьшения амплитуды пиков – часто обратимое явление в послеоперационном периоде, которое наблюдается при дисфункции ствола мозга [12]. В отдаленном послеоперационном периоде показатели межпикового интервала I–V не отличались от предоперационных показателей (см. табл. 4, см. рис. 2).

Заключение

Оценка КЖ является объективным многофакторным показателем после ТБА со стентированием ПА.

В когорте пациентов, включенных в исследование, до стентирования ПА наблюдались низкие показатели КЖ, которое в отдаленном послеоперационном периоде уве-

личивается преимущественно за счет физического и психического компонентов.

При анализе параметров АСВП у пациентов с патологией ВБС, обусловленной гемодинамически значимым атеростенозом ПА, выявлено нарушение проводящих функций ствола мозга и слухового анализатора.

Патологические изменения АСВП в виде удлинения межпикового интервала I–V и латентного периода V пика на стороне атеростеноза ПА отражают функциональную дезинтеграцию ствола мозга вследствие структурных изменений и разобщения функциональных связей.

Учитывая, что изменения АСВП у большинства пациентов с гемодинамически значимым атеростенозом ПА предшествуют прогрессированию клинической картины ВБН и развитию очаговых изменений мозга при магнитно-резонансной томографии, это может способствовать возможности прогнозировать эффективность эндоваскулярного лечения на основании результатов нейрофизиологического исследования.

После ТБА со стентированием ПА наблюдалось стойкое укорочение латентного периода V пика (по сравнению с предоперационным периодом), что свидетельствует об улучшении проводящих функций ствола мозга.

Литература/References

1. Суслина З.А., Гулевская Т.С., Максимова М.Ю., Моргунов В.А. Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, лечение, профилактика. М.: МЕДпресс-информ; 2016. / Suslina Z.A., Gulevskaia T.S., Maksimova M.Iu., Morgunov V.A. Narusheniia mozgovogo krovoobrashcheniia: diagnostika, lechenie, profilaktika. M.: MEDpress-inform; 2016. [in Russian]
2. Пирадов М.А., Реброва О.Ю., Максимова М.Ю. Нейросетевой алгоритм диагностики патогенетических подтипов ишемического инсульта Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2004; 104 (S12): 23–8. / Piradov M.A., Rebrova O.Iu., Maksimova M.Iu. Neirosetevoi algoritm diagnostiki patogeneticheskikh podtipov ishemicheskogo insul'ta Zhurn. nevrologii i psikhiatrii im. C.C.Korsakova. 2004; 104 (S12): 23–8. [in Russian]
3. Алекян Б.Г., Анри М., Спиридонов А.А., Тер-Акопян А.В. Эндоваскулярная хирургия при патологии брахиоцефальных артерий. М.: Изд-во НЦССХ им. А.Н.Бакулева, 2001. / Alekian B.G., Anri M., Spiridonov A.A., Ter-Akopian A.V. Endovaskuliarnaia khirurgiia pri patologii brakhiotsefal'nykh arterii. M.: Izd-vo NTsSSKh im. A.N.Bakuleva, 2001. [in Russian]
4. Ederle J, Bonati LH, Dobson J, Featherstone RL et al. CAVATAS Investigators. Endovascular treatment with angioplasty or stenting versus endarterectomy in patients with carotid artery stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): long-term follow-up of a randomised trial. Lancet Neurol 2009; 8 (10): 898–907; doi: 10.1016/S1474-4422(09)70228-5.
5. Jenkins JS, Patel SN, White CJ et al. Endovascular stenting for vertebral artery stenosis. J Am Coll Cardiol 2010; 55 (6): 538–42; doi: 10.1016/j.jacc.2009.08.069.
6. Pocquet J, Jousset Y, Papon X et al. Surgery of the proximal vertebral artery. Indications and results. J MalVasc 2001; 26 (4): 237–42.
7. Compter A, van der Worp HB, Schonewille WJ et al. VAST: Vertebral Artery Stenting Trial. Protocol for a randomised safety and feasibility trial. Trials 2008; 9: 65; doi: 10.1186/1745-6215-9-65.
8. SSYLVIA Study Investigators. Stenting of symptomatic atherosclerotic lesions in the vertebral or intracranial arteries (SSYLVIA): Study results. Stroke 2004; 35 (6): 1388–92.
9. Новик А.А., Ионова Т.И., Кайнд П. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. СПб.: Нева; М.: Олма-Пресс, 2002. / Novik A.A., Ionova T.I., Kaind P. Rukovodstvo po issledovaniiu kachestva zhizni v meditsine. SPb.: Neva; M.: Olma-Press, 2002. [in Russian]
10. Гнездицкий В.В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике. М.: МЕДпресс-информ, 2003. / Gnezditskii V.V. Vyzvannye potentsialy mozga v klinicheskoi praktike. M.: MEDpress-inform, 2003. [in Russian]
11. Brott TG, Halperin JL, Abbara S et al. Guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disese. J Am Coll Cardiol 2011; 57 (8): 516–94; doi: 10.1016/j.jacc.2010.11.005.
12. Guérit JM, Amantini A, Amodio P et al. Consensus on the use of neurophysiological tests in the intensive care unit (ICU): electroencephalogram (EEG), evoked potentials (EP), and electroneuromyography (ENMG). Neurophysiol Clin 2009; 39 (2): 71–83; doi: 10.1016/j.neucli.2009.03.002.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Максимова Марина Юрьевна – д-р мед. наук, проф., рук. отд-ния нарушений мозгового кровообращения ФГБНУ НЦН. E-mail: ncnmaximova@mail.ru

Скрылев Сергей Иванович – д-р мед наук, рук. группы сосудистой и эндоваскулярной хирургии ФГБНУ НЦН

Сермагамбетова Жанна Нургазыевна – аспирантка ФГБНУ НЦН

Федин Павел Анатольевич – канд. мед. наук, и.о. рук. лаб. клинической нейрофизиологии, вед. науч. сотр. ФГБНУ НЦН

Кощеев Александр Юрьевич – врач группы сосудистой и эндоваскулярной хирургии ФГБНУ НЦН

Щипакин Владимир Львович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. группы сосудистой и эндоваскулярной хирургии ФГБНУ НЦН

Синицын Иван Андреевич – врач группы сосудистой и эндоваскулярной хирургии ФГБНУ НЦН

Стенозирующий атеросклероз артерий головного мозга: современные стратегии диагностики и лечения больных

Е.А.Широков✉

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;
ЗАО Центр эндохирургии и литотрипсии. 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 62

В статье обобщены современные принципы ведения больных с атеросклерозом артерий головного мозга. Представлены методы диагностики атеросклеротических стенозов экстра- и интракраниальных артерий головного мозга. Особое внимание автор уделил методам оценки индивидуального риска сосудистых осложнений. В статье подробно отражены современные стратегии антитромбоцитарной терапии у больных с высоким риском ишемического инсульта.
Ключевые слова: атеросклероз артерий головного мозга, каротидный стеноз, антитромбоцитарная терапия, двойная антитромбоцитарная терапия, атеротромботический инсульт.

✉Evg-747747@yandex.ru
Для цитирования: Широков Е.А. Стенозирующий атеросклероз артерий головного мозга: современные стратегии диагностики и лечения больных. Consilium Medicum. 2016; 18 (9).

Stenosing atherosclerosis of cerebral arteries: modern strategies for diagnosis and treatment of patients

E.A.Shirokov✉

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2; Closed joint-stock company Center of endosurgery and lithotripsy. 111123, Russia, Moscow, shosse Entuziastov, d. 62

The article summarizes the modern principles of management of patients with atherosclerosis of the cerebral arteries. The article presents methods of diagnostics of atherosclerotic stenosis of extra- and intracranial cerebral arteries. Special attention is paid to methods of assessing individual risk of vascular complications. The article covers in detail current strategies of antiplatelet therapy in patients with high risk of ischemic stroke.
Key words: atherosclerosis of the cerebral arteries, carotid stenosis, antiplatelet therapy, dual antiplatelet therapy, atherothrombotic stroke.

✉Evg-747747@yandex.ru
For citation: Shirokov E.A. Stenosing atherosclerosis of cerebral arteries: modern strategies for diagnosis and treatment of patients. Consilium Medicum. 2016; 18 (9).

В течение последних 25 лет заболеваемость ишемическим инсультом (ИИ) в мире возросла примерно на 26% [1]. Проблема профилактики острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) чрезвычайно актуальна для Российской Федерации, где коэффициент смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в 3–4 раза выше, чем в большинстве европейских стран. Только прямые затраты, связанные с лечением больных, пострадавших от болезней сердца и сосудов, достигают 1 трлн руб. в год [2]. К 2014 г. в РФ сердечно-сосудистая заболеваемость увеличилась на 3,8% по сравнению с 2008 г. [3]. Высокая распространенность в популяции болезней системы кровообращения, ассоциированных с атеросклерозом, низкое качество диагностики и неполноценное лечение – не последние обстоятельства, которые привели к уменьшению средней продолжительности жизни в России на 8–11 лет в сравнении со странами Европы. Амбулаторно-поликлинический регистр (2013 г.) показал, что в реальной клинической практике при обследовании больных, страдающих артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС) и цереброваскулярной болезнью только в 8,6% выполняется ультразвуковое исследование (УЗИ) сонных артерий, а коронарография – в исключительных случаях (1,6%) [4]. Немногим больше 1/2 (60,4%) больных с высоким сердечно-сосудистым риском получают тромбоцитарные антиагреганты (ТА), еще меньше – гиполипидемическую терапию (35%) [4]. Между тем в последние годы стратегии активного ведения больных с высоким кардиоваскулярным риском становятся рутинной практикой. «Управление факторами риска», «агрессивная медикаментозная терапия», лечение «так скоро, насколько возможно» – подобные формулировки отражают сущность новых тенденций в обследовании и лечении больных. Эти тенденции предполагают индивидуальную оценку риска на основе современных методов обследования и активное превентивное лечение с использованием новых медицинских технологий. Результаты уже есть – впервые за долгий период наступления ССЗ в странах с высокими стандартами медицинской помощи было достигнуто статистически значимое улучшение ситуации по таким важнейшим показателям, как заболеваемость, летальность, число повторных сосудистых событий [5–9]. По данным The American Heart Association (AHA), смертность от ССЗ в период с 2000 по 2013 г. уменьшилась с 342,9 до 223,9 на 100 тыс. населения, от ИБС, соответственно, – с 186,8 до 102,6, от инсульта – с 60,9 до 36,2 [9].

Первое условие успешной профилактики инсульта – адекватная оценка риска

Обоснованные предположения о течении ССЗ и вероятности развития осложнений (прогноз) лежат в основе выбора оптимальных методов диагностики и лечения и, в конечном счете, определяют результат. Ранее мы уже подробно анализировали традиционные и перспективные методы оценки риска сосудистых катастроф [10]. Поэтому остановимся на главном: врач должен различать понятия популяционного и индивидуального риска. Рекомендованная в большинстве современных руководств по ведению больных шкала SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) предназначена для оценки 10-летнего риска смерти от сосудистых причин и не может быть использована для оценки индивидуального риска сосудистых событий (инсульт, инфаркт миокарда – ИМ, смерть по сосудистым причинам, тромбозы периферических сосудов, тромбоэмболии).

Клинический пример

Женщина, 48 лет. Активно жалоб не предъявляет. Работает. Физические нагрузки переносит хорошо. Не курит.

В течение последних 10 лет отмечает периодическое повышение артериального давления (АД) до 150–160 мм рт. ст. (регулярно принимает один из антигипертензивных препаратов в небольших дозах с хорошим эффектом). Холестерин сыворотки крови – 6,2 ммоль/л.

Этих данных вполне достаточно для использования шкалы SCORE, согласно которой больная имеет низкий 10-летний риск смерти от ССЗ (1–2%). Попробуем получить больше объективных данных о состоянии сосудов этой пациентки.

Дуплексное сканирование (ДС) сонных и позвоночных артерий: признаки атеросклероза, атеросклеротические бляшки (АБ) гетерогенной структуры, стеноз правой внутренней сонной артерии – 40%, левой – 20%.

Результаты УЗИ радикально меняют прогноз: индивидуальный годовой риск инсульта около 5% – в 30 раз выше, чем наши первоначальные предположения! Однако здесь нет противоречия. По шкале SCORE мы можем оценить риск смерти на основе данных, полученных в популяционных исследованиях для этой возрастной группы. С высокой степенью вероятности 48-летняя женщина благополучно проживет предстоящие 10 лет даже при высоком риске инсульта. Посчитаем: за 10 лет – 50% вероятность развития инсульта, если позволить событиям развиваться пассивно, без участия врача. Но в этом и суть превентивной медицины: получив прогноз, необходимо построить оптимальную программу лечения (изменение образа жизни, коррекция традиционных факторов риска, активная медикаментозная терапия, при необходимости – хирургическое лечение), которая уменьшит вероятность сосудистых катастроф [8]. Комплекс этих мер снижает относительный риск (ОР) сосудистых событий на 85% [2]!

В современных руководствах для оценки индивидуального риска чаще используется синдромологический принцип: прогноз зависит от клинических синдромов, которые патогенетически связаны с развитием ИИ. Наиболее значимых синдромов, «ответственных» за ОНМК, четыре: мерцательная аритмия, АГ, гиперкоагуляция и стенозирующий атеросклероз артерий головного мозга. Каждый из них увеличивает годовой риск ИИ примерно на 5% – «пятипроцентная шкала» [10]. Американское руководство по первичной профилактике инсульта (2014 г.) устроено примерно также: потенциально опасные в отношении инсульта состояния (фибрилляция предсердий, стеноз сонных артерий, порок сердца и т.д.) оцениваются с точки зрения риска осложнений, и на основании обобщенных результатов клинических исследований высокой степени достоверности предлагаются стратегии лечения [11].

Атеросклероз как маркер кардиоваскулярного риска

Атеросклероз сонных артерий – это очевидный признак системных атеросклеротических поражений сосудистого русла. Существует общее морфологическое понятие атеросклероза – когда уплотнение сосудистой стенки и единичные мелкие АБ привлекают внимание врача как результат исследования сосудов. За таким суждением необязательно следуют выводы о необходимости лекарственной терапии. Изменение образа жизни (характер питания, физические нагрузки, отказ от курения и т.д.) – достаточно эффективная мера профилактики в большинстве подобных случаев. С другой стороны, врачу нужны представления о клинически значимом, «доказанном» атеросклерозе. Это принципиально меняет подходы к лечению. Доказанный атеросклероз как клиническое понятие – это признаки выраженных атеросклеротических изменений по данным ангиографии (компьютерная томография – КТ, магнитно-резонансная томография – МРТ), ДС аорты и ее ветвей, сонных и других центральных артерий, а также ИМ, острый коронарный синдром (ОКС) или реваскуляризация миокарда в анамнезе [2]. Доказанный, клинически значимый атеросклероз, несомненно, свидетельствует о существовании очень высокого кардиоваскулярного риска, независимо от самочувствия больного.

Ультразвуковые методы исследования сосудов занимают ведущее место в программах скрининговой диагностики (доступность, безопасность, высокая информативность). Ценность ДС сонных артерий в отношении диагностики атеросклероза как системного процесса была убедительно подтверждена результатами исследования Leipzig LIFE Heart Study (2016 г.). Пациентам (n=2216) после ДС сонных артерий была выполнена коронарография, которая обнаружила высокую степень корреляции между ультразвуковыми признаками каротидного стеноза и частотой критического сужения коронарных артерий [12].

Стандартный протокол УЗИ предполагает описание геометрии сосуда, состояния сосудистой стенки, толщины комплекса интима–медиа, АБ (локализация, структура, характер поверхности). Обязательно отражается степень стеноза (сужения) сосуда. Градации стеноза принято выражать в процентах (отношение высоты АБ к внутреннему диаметру артерии): грубые стенозы (70–99%), умеренные – (50–69%). Сужение просвета артерии менее чем на 20% не принято определять как стенозирующий процесс: в этих случаях другие признаки атеросклероза имеют большее значение. Считается, что «гемодинамически значимый» стеноз – это сужение просвета артерии на 70–75%. Существуют приблизительные ориентиры степени риска в зависимости от градации стеноза: менее 70% – годовой риск ИИ 7–8%, более 70% – 18–20% [1, 10, 11]. Сужение артерии в процентах к внутреннему диаметру сосуда – это линейный показатель, не всегда отражающий всю картину атеросклеротических повреждений. В последнее время используют более точные признаки, указывающие на степень сужения сосуда, – квартили (четверти). Стеноз верхнего, или высокого, квартиля – это 25% сохраненного для кровотока просвета артерии, среднего – 50%, нижнего – 75% (рис. 1). Квартили позволяют более точно распределять выборку больных, учитывая все атеросклеротические изменения, а не только участок с минимальным сужением сосуда в области АБ.

Атеросклеротические поражения сонных артерий могут быть выраженными, но при этом не приводить к значительным сужениям просвета сосуда. В таких случаях принято вычислять общую площадь АБ. Если этот показатель превышает 149 мм^2, то риск инсульта считается высоким [13, 14]. Для уточнения степени атеросклеротических повреждений артерий головного мозга в сомнительных случаях необходимо прибегать к уточнениям (КТ, МРТ, ангиография).

Влияние атеросклероза на состояние мозгового кровообращения не ограничивается локальными гемодинамическими факторами. Артерио-артериальные эмболии (источник – АБ крупных экстракраниальных артерий) примерно в 9% случаев становятся причиной ИИ [14]. Ультразвуковое мониторирование мозгового кровотока с детек-

Рис. 1. Поперечное сечение артерии и деление его на квартили.



цией микроэмболических сигналов – полезный инструмент уточнения индивидуального риска у больных с каротидными стенозами [14].

Таким образом, группа пациентов с каротидными стенозами в прогностическом отношении оказывается неоднородной. В каких-то случаях это начальные признаки атеросклероза: небольшие, плотные, однородной структуры АБ или уплотнение сосудистой стенки. В других – гетерогенные АБ, с нарушенной покрышкой, существенно сужающие просвет артерии. Иногда поведение атеросклероза заставляет думать о его активности, агрессивном течении, о чем могут свидетельствовать микроэмболические сигналы, изменения структуры АБ.

Существуют и клинические критерии оценки риска: выделяют симптоматический и бессимптомный стеноз артерий головного мозга. Хотя понятие «симптоматический» весьма условно, повреждения головного мозга на стороне стеноза (очаговая неврологическая симптоматика, признаки повреждений по результатам визуализации) часто свидетельствуют о непосредственном участии атеросклероза в патогенезе и клинической картине ССЗ. Необходимо помнить, что бессимптомный стеноз – это лишь не реализованная на момент осмотра опасность с высоким потенциалом осложнений. Если рассматривать атеросклеротический стеноз как независимый маркер кардиоваскулярного риска, то сторона повреждения не так значима, важен факт значительных повреждений сосудистого русла.

Другой клинический признак агрессивного течения атеросклероза – транзиторные ишемические атаки (ТИА). ТИА – это острая церебральная ишемия с очаговой неврологической симптоматикой, которая сохраняется менее 24 ч [15, 16]. Существует вполне обоснованная тенденция не относить время проявления клинических симптомов к важным критериям диагностики ТИА, а больше опираться на признаки повреждения мозга или их отсутствие. С широким внедрением в клиническую практику методов визуализации мозга было установлено, что в 16–20% случаев после ТИА обнаруживаются ишемические очаги в тканях мозга [16]. При изучении анамнеза больных с ИИ оказалось, что у 43% из них примерно за 1 нед до инсульта были ТИА [17]. ТИА – надежный предиктор ИИ, риск развития которого чрезвычайно высок – до 20% в течение 1 мес.

Об агрессивном течении атеросклероза могут косвенно свидетельствовать и лабораторные тесты. Высокий уровень холестерина, выраженная дислипидемия, гипергликемия – показатели, позволяющие думать о возможной нестабильности АБ, прогрессировании атеросклероза. Определение С-реактивного белка и других маркеров воспаления может быть полезным для выбора стратегии лечения. Коагулограмма, хотя бы в пределах интегральных показателей (активированное частичное тромбопластиновое время, международное нормализованное отношение), поможет врачу принять обоснованное решение о назначении антитромботической терапии. Тестирование агрегации тромбоцитов (ТАТ) на практике выполняется редко. Однако это исследование входит в российские стандарты оказания помощи больным с ОНМК, в частности, его целесообразно проводить больным с ТИА. В профилактических программах к ТАТ необходимо прибегать, если есть основания думать о гиперкоагуляционном синдроме или есть сомнения в эффективности применяемых лекарств (резистентность, нарушения всасывания и др).

Таким образом, больной с выраженными клиническими и ультразвуковыми признаками атеросклероза артерий головного мозга требует лечения и наблюдения, поскольку такие данные свидетельствуют о высоком кардиоваскулярном риске.

АГ, атеросклероз и атеротромбоз – мишени для медикаментозной терапии

Атеросклеротические изменения сосудов формируются годами и большую часть жизни не проявляют себя клиническими симптомами. Дестабилизация АБ (разрушение, отек, воспаление, кровоизлияние, расслоение сосудистой стенки, тромбоз), быстрое прогрессирование атеросклеротических повреждений – это катастрофическая перемена в течении болезней, ассоциированных с атеросклерозом.

Один из основных факторов дестабилизации и агрессивного развития атеросклероза как патологического процесса – АГ. Гемодинамические нагрузки приводят к изменению структуры АБ, вызывают отек тканей, приводят к развитию кровоизлияний, создают условия для прогрессирования патологического процесса [8]. АГ способствует ремоделированию сердца и крупных артерий (макроангиопатия), повреждению артерий мелкого калибра. Антигипертензивная терапия – одна из ключевых стратегий ведения больных с доказанным атеросклерозом. В последних исследованиях, изучавших эффективность мероприятий по предупреждению инсульта, достижению целевых значений АД (<140/90 мм рт. ст.) уделялось первостепенное внимание [5–8, 12, 16]. Особенностью течения цереброваскулярной болезни при стенозировании внутримозговых артерий следует считать большую зависимость мозгового кровообращения от АД и склонность к повторным ишемическим атакам. Допустимо лишь незначительное повышение АД (150/90 мм рт. ст.) у пожилых больных с двухсторонними выраженными стенозами внутренних сонных артерий.

Течение атеросклероза как патологического процесса зависит от состояния крови и обменных процессов: высокий уровень холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности, глюкозы приводит к увеличению площади атеросклеротических повреждений, способствует формированию АБ, их разрушению. Статины предотвращают активацию АБ, способствуют регрессу атеросклеротических повреждений, подавляют агрегацию тромбоцитов [6, 8]. Современные стандарты ведения больных с атеросклеротическими стенозами артерий головного мозга настоятельно требуют назначения гиполипидемических препаратов [11, 14, 17].

Атеротромбоз – ключевое звено внутрисосудистых патологических процессов, ассоциированных с атеросклерозом. Тромбоз артерий мелкого и среднего калибра с соответствующей очаговой неврологической симптоматикой – наиболее типичный исход прогрессирующих атеросклеротических повреждений внутримозговых артерий. Артерио-артериальные эмболии маловероятны при развитии тромбоза дистальных отделов артериальной системы мозга. Напротив, артерио-артериальные эмболии – основной механизм повреждения головного мозга у больных с крупными атеромами дуги аорты [14]. Каротидный стеноз – самое частое проявление атеросклеротической болезни крупных артерий, для которой характерно образование тромбов в области наиболее выраженных повреждений и артерио-артериальные эмболии.

Атеротромботический ИИ – результат тромботической окклюзии экстра- или интракраниальных артерий головного мозга – отличается тяжелым течением и составляет большую часть (до 40%) ОНМК, протекающих по ишемическому типу [1, 5]. Активация тромбоцитов является ключевым звеном формирования артериальных тромбов, и преимущества ТА перед антикоагулянтами для предупреждения атеротромботического ИИ сегодня не вызывают сомнений [2, 14, 15].

ТА: препаратов много, а выбор небольшой

В ангионеврологии нашли применение три ТА: препараты ацетилсалициловой кислоты (АСК), дипиридамол и

Таблица 1. Сравнение превентивной эффективности АСК в РКИ в 1988–2005 и 2008–2014 гг. с расчетами снижения ОР крупных сосудистых событий: инсульт, ИМ, смерть по другим сосудистым причинам (использованы материалы M.Miedema, J.Huguelet, S.Virani [19]).

1988–2005		2008–2014	
РКИ	**ОР**	**РКИ**	**ОР**
PHS (The Physicians Health Study)	0,56 (0,45–0,70)	POPADAD (The Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes)	0,98 (0,76–1,26)
HOTT (Hypertension Optimal Treat Trial)	0,85 (0,73–0,99)	JPAD (Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes)	0,80 (0,58–1,10)
TRT (Thrombosis Prevention Trial)	0,80 (0,64–0,99)	AAA (The Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis)	1,03 (0,84–1,27)
PPP (Primary Prevention Project)	0,71 (0,80-1,03)	JPPP (The Japanese Primary Prevention Project)	0,94 (0,77–1,15)
Снижение ОР	27%	Снижение ОР	8%

клопидогрел. Цилостазол упоминается в отдельных рекомендациях как резервный препарат, однако противопоказания, связанные с ИБС, ограничивают его применение в сосудистой неврологии. Тиклопедин в настоящее время не используется в связи с большим числом побочных явлений. Тикагрелор является мощным антиагрегантом, используется для лечения больных с ОКС, но в неврологии не применяется в связи с большой вероятностью внутричерепных кровоизлияний.

В низких дозах (50–150 мг/сут) АСК ингибирует циклооксигеназу-1, которая принимает участие в синтезе тромбоксана A_2 – важнейшего из внутриклеточных активаторов тромбоцитов. Подавление агрегации тромбоцитов после приема АСК развивается быстро, уже через 15 мин, и сохраняется в течение всей жизни тромбоцита (7–10 дней). Кишечнорастворимые и буферные формы АСК замедляют начало действия препарата до 1–4 ч [17].

Дипиридамол имеет отличный от АСК механизм действия – он угнетает фосфодиэстеразу-3, 5. Однако действие дипиридамола наступает при достаточно высокой дозе однократного приема – 200 мг. Пик концентрации в крови действующего вещества достигается примерно через 1 ч. В отличие от АСК влияние препарата на тромбоциты обратимо, и через 4–6 ч требуется новый прием. Поэтому дипиридамол рекомендуется назначать в форме препаратов медленного высвобождения, увеличивающих период подавления агрегации тромбоцитов до 8–12 ч [15, 17].

Для клопидогрела мишенью служит пуриновый рецептор P2Y12, расположенный на мембране тромбоцита. Клопидогрел является пролекарством – он метаболизируется в печени, и активная его форма находится в крови около получаса, необратимо подавляя тромбоциты на весь период их жизни. Это уменьшает побочные эффекты, но увеличивает возможность резистентности к препарату (8–18%) [17, 18]. Действие клопидогрела развивается медленно, и максимальная эффективность при назначении ежедневной дозы 75 мг достигается через 3–7 дней. Нагрузочные дозы (300–600 мг однократно) используются в острых случаях. Очевидным преимуществом клопидогрела следует считать возможность применения препарата для лечения коморбидных больных с сочетанной кардиоцеребральной патологией.

От крайней осторожности до агрессивного лечения

Превентивные и лечебные возможности АСК изучены наиболее полно: 100-летний опыт сделал это лекарство самым распространенным за всю историю медицины [19]. Метаанализ 9 крупных исследований, включавших больных, не переносивших ИИ или ИМ (первичная профилактика), демонстрирует снижение ОР серьезных сосудистых событий примерно на 10% [20]. Предупреждение повторных сосудистых эпизодов (вторичная профилактика) с помощью АСК в несколько раз эффективнее: снижение ОР ИИ на 25%, ИМ – на 30% [21]. Однако в последние годы практические рекомендации становятся все более осторожными в отношении применения препаратов АСК в первичной профилактике ССЗ. Новые исследования (The Jpanese Primary Prevention Project – JPPP, The Aspirinfor Asymptomatic Atherosclerosistrial – AAA) продемонстрировали неожиданный результат: в этих испытаниях превентивная эффективность АСК оказалась очень низкой (снижение ОР на 6% в исследовании JPPP и полное отсутствие различий в группах, получавших и не получавших АСК, в исследовании AAA) [19, 22].

Если сопоставить результаты крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ), выполненных в конце XX в. и последнее десятилетие XXI в. (табл. 1), то различия станут очевидными. Четверть века назад применение АСК для предупреждения крупных сосудистых событий было эффективнее – снижение ОР достигало 27%, теперь этот показатель около 8%.

Вероятно, эти различия объясняются не изменившимися свойствами АСК или несоответствием дизайна сравниваемых исследований. Пациенты, принимавшие участие в «новых» РКИ, получали гиполипидемические препараты и современные антигипертензивные средства. Кроме того, в «новых» исследованиях больше внимания уделялось управлению традиционными факторами риска (курение, питание, физическая активность). РКИ 2008–2014 гг. обнаружили еще один важный феномен: у больных старше 70 лет эффективность АСК ниже, а опасность кровотечений разной локализации – выше.

С учетом значительного количества гастроинтестинальных и внутричерепных кровотечений тактика применения препаратов АСК в первичной профилактике ССЗ стала более осторожной. Рекомендации для пациентов (США, 2015 г.) ограничиваются назначением малых доз АСК (81 мг/сут) для предупреждения ССЗ у лиц с 10% 10-летним риском по шкале SCORE [23]. Наиболее безопасный возраст для применения в программах первичной профилактики сосудистых событий АСК – 50–59 лет. Считается, что в этой возрастной группе соотношение «польза/вред» наиболее благоприятно. Тактика антитромбоцитарной терапии для больных 60–69 лет должна быть индивидуальной, одобренной врачом. Ограничения появляются для пациентов старше 70 лет – в этой возрастной группе возрастает вероятность опасных для жизни кровотечений [19, 23]. Таким образом, тенденции последних лет в отношении АСК характеризуются снижением суточной дозы и более осторожным лечением больных старшего возраста. В современных рекомендациях нет даже упоминаний о назначении АСК «по возрасту» или «по болезни». Только индивидуально, с учетом риска сосудистых событий и вероятности кровотечений [1, 14, 24].

ТА, применяемые в ангионеврологии: АСК, дипиридамол, клопидогрел – по своей превентивной эффективности сопоставимы. Одно из последних крупных сравнительных исследований (ProFESS) не показало преимуществ дипиридамола + АСК перед клопидогрелом [25]. Кроме того, активное применение дипиридамола ограничивается

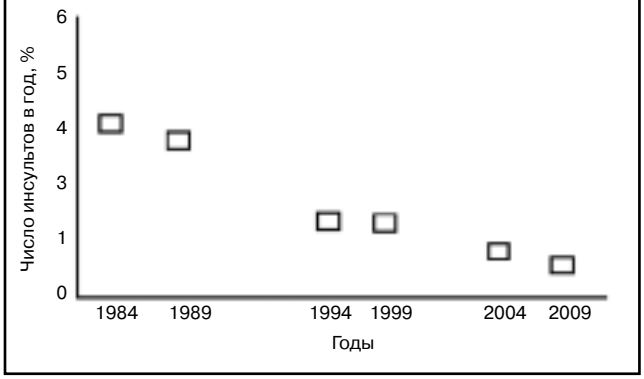
противопоказаниями, связанными с ИБС. Это важно для больных с доказанным атеросклерозом сонных артерий (большая часть этих пациентов имеют выраженные повреждения коронарного русла). В то же время клопидогрел давно и успешно применяется в кардиологии, в том числе у больных с ОКС. Клопидогрел оказался лучше АСК для предупреждения повторных сосудистых событий у больных с тяжелыми проявлениями атеросклероза (исследование CAPRIE) – снижение на 8,7% [26]. У клопидогрела лучше профиль безопасности – достоверно меньшее число госпитализаций, связанных с кровотечениями [18, 25]. Однако в первичной профилактике некардиоэмболического ИИ препаратом 1-й линии остается АСК [11, 26, 27]. Другие ТА или комбинации препаратов используются при непереносимости (или опасности) препаратов АСК и при высоких рисках сосудистых событий.

Комбинированная (АСК + дипиридамол) и двойная (ДАТ) антиатромбоцитарная терапия (АСК + клопидогрел), несомненно, повышает эффективность лечения. Действие 2 ТА, имеющих разные механизмы подавления агрегации тромбоцитов, с высокой степенью вероятности предотвращает тромбоз, хотя и увеличивает возможность кровотечений. Впервые в неврологии ДАТ стали применять именно при острой ишемии головного мозга без признаков тяжелых очаговых повреждений (малые инсульты и ТИА). Основанием для ДАТ в клинической практике стали результаты исследования FASTER (Fast Assessment of Stroke and Transient Ischemic Attack to prevent Early Recurrence) [28]. В этом РКИ, дизайн которого не предполагал разделения ОНМК по патогенетическим подтипам, комбинация АСК + клопидогрел оказалась лучше АСК (ИИ 7,1 и 10,8% соответственно). ДАТ (АСК + клопидогрел) показала преимущества и при механизме артерио-артериальной эмболии в сравнении с варфарином [29].

В РКИ CHANCE сравнивали АСК + клопидогрел и АСК для предупреждения ИИ после ТИА и малого инсульта (вторичная профилактика) [30]. Антиагреганты назначали в течение 24 ч после появления первых симптомов неблагополучия. ДАТ (АСК + клопидогрел) назначалась на 21 день, после чего больные получали клопидогрел. Оказалось, что ДАТ существенно лучше монотерапии АСК (снижение ОР повторного ИИ или ТИА на 32%). Кровотечений в обеих группах было очень мало (0,3%). Субанализ этого РКИ (2016 г.) подтвердил безопасность применения ДАТ в острейшем периоде: активная антиагрегантная терапия приводила к достоверному снижению повторных ИИ (6,57% при назначении ДАТ против 8,91% при назначении АСК) [31]. Впервые ДАТ включена в рекомендации по ведению больных с ТИА и малым ИИ: комбинация АСК + клопидогрел может быть назначена в течение 24 ч и продолжена до 90 дней (класс IIb, уровень B) [15].

ДАТ (АСК + клопидогрел) более эффективно предупреждает повторные сосудистые события: нарастающий во времени эффект клопидогрела приходится на период наиболее вероятных эпизодов тромбозов и артерио-артериальных эмболий. После окончания острого периода все больные, перенесшие ТИА или ИИ, должны получать ТА (класс I, уровень A) [15, 26]. Препараты АСК для этой цели рекомендуются практически всеми современными руководствами по ведению больных. Однако британские рекомендации (National Clinical Guideline for Stroke, 2012) отдают предпочтение клопидогрелу в связи с высокой эффективностью препарата в сравнении с АСК, доступностью эффективных и недорогих генериков [32]. Применение генериков клопидогрела также становится актуальным и в России. Один из популярных у врачей и пациентов генерик клопидогрела Плагрил® был изучен в сравнительном исследовании с оригинальным клопидогрелом Н.А.Мазуром и соавт. [33]. В контролируемом слепом перекрестном клиническом исследовании была продемонстрирована практически идентичная остаточная агрегационная активность тромбоцитов у больных, получавших последовательно оригинальный и воспроизведенный препараты.

Рис. 2. Снижение ежегодного риска ипсилатеральных ИИ у больных с бессимптомными каротидными стенозами в период с 1984 по 2009 г. (использованы материалы A.Naylor [32]).



Особенности ведения у больных с атеросклеротическими стенозами артерий головного мозга

В конце XX в. хирургические методы лечения атеросклеротических стенозов крупных артерий достигли принципиально нового уровня: каротидная эндартерэктомия – КЭА или эндоваскулярное вмешательство (ангиопластика со стентированием – АС) стали достоянием широкой клинической практики. Число операций по поводу каротидного стеноза увеличивалось, а показания к КЭА и АС расширялись. Однако клинические наблюдения последних лет заставили специалистов пересмотреть некоторые принципы ведения больных, казавшиеся ранее несомненными. В первую очередь это коснулось бессимптомных каротидных стенозов.

Обобщение обширной базы данных РКИ за последние десятилетия показало, что абсолютный риск ИИ у больных с бессимптомными каротидными стенозами снизился с 4–5% до 1% (или близких к этому значений); рис. 2 [34]. Можно предположить, что столь заметных успехов удалось достичь за счет внедрения в клиническую практику новых лекарств и новых методик их применения [7, 14]. В 2012 г. опубликованы результаты исследования SAMMPRISS (The Stenting and Aggressive Medical Management for Prevention of Recurent Stroke inintracranial Stenosis). В этом РКИ принимали участие больные, перенесшие атеротромботический инсульт на фоне стенозирующего атеросклероза внутримозговых артерий. Сравнивали результаты стентирования + медикаментозная терапия с медикаментозной терапией без хирургического вмешательства [35, 36]. В обеих группах больные получали ТА (АСК 325 мг + клопидогрел 75 мг/сут) 90 дней, статины и антигипертензивные препараты. Медикаментозная терапия была названа агрессивной, поскольку целевых уровней АД (<140/90 мм рт. ст.) и липопротеидов низкой плотности (<70 мг/дл) удавалось достичь у большинства пациентов. ИИ в течение 1-го месяца наблюдения в медикаментозной группе развился у 6% больных, в группе хирургического вмешательства – у 14% (главным образом в периоперационном периоде). В последующие месяцы лечения кривые продолжали расходиться, подтверждая высокую эффективность ДАТ (АСК + клопидогрел) в предупреждении атеротромбоза. По окончании 3 мес агрессивной медикаментозной терапии больные получали АСК, статины и антигипертензивные препараты (без клопидогрела). Исследователи уделяли особое внимание контролю традиционных факторов риска (масса тела, физические упражнения, курение). Недавно были опубли-

Таблица 2. Обобщенные данные из Рекомендации по первичной профилактике инсульта AHA/ASA (2014 г.) и Рекомендаций по антитромботической терапии Научного центра неврологии АМН РФ (2014 г) [11, 26].

Больные с бессимптомным каротидным стенозом должны получать АСК и статины	Класс I, уровень C
Необходимо ежегодно оценивать состояние сосудов с помощью ультразвукового сканирования или других методов диагностики	Класс IIa, уровень C
Целесообразно рассматривать вопрос о КЭА у больных со стенозом внутренней сонной артерии более 70%, если риск периоперативных осложнений (ИИ, ИМ, смерть) не превышает 3%. Однако результаты адекватной медикаментозной терапии и оперативного вмешательства сопоставимы	Класс IIa, уровень A
АС может быть полезна у ограниченного числа больных с каротидными стенозами 60–70%. Однако результаты адекватной медикаментозной терапии и оперативного вмешательства сопоставимы	Класс IIa, уровень B

кованы результаты дальнейшего наблюдения «медикаментозной» группы (n=227, продолжительность наблюдения – медиана 32,7 мес). Всего 15% пациентов достигли конечной точки (повторный инсульт, смерть) – годовой риск менее 5% [35].

В новых рекомендациях по вторичной профилактике ИИ (2014 г.) детально разработана тактика применения ТА в зависимости от степени стенозирования внутримозговых артерий [15]. Больным с грубым стенозом (70–99%) после ТИА или ИИ рекомендована ДАТ (АСК + клопидогрел) 90 дней (класс IIb, уровень C). При меньших градациях стеноза убедительных доказательств для применения комбинации АСК + клопидогрел нет – можно назначать АСК, или клопидогрел, или комбинацию дипиридамол + АСК.

Принципы применения ТА у больных с бессимптомным каротидным стенозом можно обобщить в табл. 2.

Несомненно, больные с высокими градациями каротидного стеноза имеют очень высокий риск всех сердечно-сосудистых осложнений. Степень этого риска необходимо уточнять индивидуально. Если опасность атеротромботического инсульта подтверждена (регистрация микроэмболических сигналов, высокая степень стенозирования сонных артерий, большая площадь атеросклеротических повреждений), то допустимы отклонения от стандартной антитромбоцитарной терапии на основе АСК: ДАТ (АСК + клопидогрел) может быть назначена на длительное время [14].

Осторожность при проведении ДАТ нужна, если не удается надежно контролировать АД, если у больного высокий риск кровотечений, если клиническая картина ОНМК говорит о возможном формировании крупного ишемического очага в тканях мозга, если у больного тяжелый инсульт в анамнезе. Последнее обстоятельство имеет особое значение, ведь РКИ, на которых основана тактика ДАТ, включали больных, не имевших тяжелых, крупноочаговых повреждений мозга. Для невролога в большинстве случаев оценка неврологического статуса является главным диагностическим критерием, позволяющим судить о размерах ишемического очага. В сомнительных случаях МРТ с диффузионно-взвешенными изображениями может уточнить характер повреждений.

Заключение

Атеросклероз артерий головного мозга устойчиво ассоциируется с атеротромботическим ИИ. Медикаментозные стратегии первичной профилактики для больных с атеросклерозом мозговых артерий окончательно не определены – они могут зависеть от множества обстоятельств. Среди них: степень стенозирования артерий головного мозга, признаки агрессивного течения атеросклероза (деструкция АБ, регистрация микроэмболических сигналов, биохимические маркеры воспаления и др). Клинические признаки цереброваскулярной недостаточности играют важную роль: бессимптомное течение стенозирующего процесса не требует агрессивной медикаментозной терапии, а целесообразность превентивного оперативного вмешательства в этих случаях сомнительна.

Сдержанное отношение к оперативному лечению больных с бессимптомными каротидными стенозами не противоречит клинической практике, требующей активного ведения больного, если риск осложнений очень высок. Симптоматические каротидные стенозы всегда требуют участия сосудистого хирурга для выбора адекватной стратегии лечения. В некоторых случаях реваскуляризация становится необходимостью и не может быть заменена самыми лучшими лекарствами.

В последние годы сформировались некоторые новые тенденции в ведении больных с признаками атеросклеротических поражений артерий головного мозга. Их можно обобщить следующим образом:

- Ведение больного во многом определяется индивидуальным риском тяжелых сердечно-сосудистых осложнений.
- Современная лекарственная терапия, если она проводится комплексно (антигипертензивные средства, гиполипидемические препараты, ТА), высокоэффективна и может быть сопоставима по результатам с оперативными вмешательствами.
- Антитромбоцитарная терапия является одной из наиболее эффективных и перспективных стратегий ведения больных с атеросклерозом артерий головного мозга.
- АСК как антитромбоцитарное средство 1-го ряда используется в программах первичной и вторичной профилактики ИИ. Однако клопидогрел все чаще становится альтернативой традиционному назначению препаратов АСК.
- Двойная антитромбоцитарная терапия (АСК +клопидогрел) демонстрирует высокую эффективность и безопасность для предупреждения атеротромботического инсульта у больных с выраженными признаками атеросклероза артерий головного мозга.
- Двойная антитромбоцитарная терапия (АСК + клопидогрел) показана больным с выраженными атеросклеротическими стенозами внутримозговых артерий после ТИА и малого ИИ.
- Оптимальная продолжительность ДАТ для больных, перенесших ИИ или ТИА, окончательно не определена, но период активного применения препаратов АСК в сочетании с клопидогрелом в период от 21 до 90 дней представляется наиболее обоснованным.

Общим правилом ведения больных с признаками атеросклероза артерий головного мозга следует считать отсутствие такого правила. Персонификация методов диагностики и лечения становится главной тенденцией последних лет. Множество индивидуальных факторов оказывает влияние на решение о применении тех или иных методов лечения у больных с доказанным атеросклерозом. Диапазон этих решений достаточно широк: от рекомендаций по изменению образа жизни до агрессивной медикаментозной терапии с применением ТА, статинов и антигипертензивных средств и хирургических вмешательств. Комплексное лечение современными лекарствами высокоэффективно и позволяет в большинстве случаев предупредить тяжелые сердечно-сосудистые осложнения. Однако лучшие результаты получаются при правильном применении медикаментозных стратегий в сочетании с управлением традиционными факторами риска.

ПЛАГРИЛ®

Клопидогрела гидросульфат

Dr.Reddy's

В потоке жизни



Высокое качество – доступное каждому

Генерический клопидогрел, одобренный Комитетом по контролю над лекарственными средствами и продуктами питания США (FDA US)*

Рег. № ЛСР-005621/09, 17.07.09. Реклама. Информация для врачей-специалистов. *http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/UCM071436.pdf

При возникновении вопросов обращаться: ООО «Др. Редди'с Лабораторис», 115035, г. Москва, Овчинниковская наб., д.20, стр.1, тел: +7(495)783-29-01

Литература/References

1. Инсульт. Современные подходы диагностики, лечения и профилактики: методические рекомендации. Под ред. Д.Р.Хасановой, В.И.Данилова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. / Insul't. Sovremennye podkhody diagnostiki, lecheniia i profilaktiki: metodicheskie rekomendatsii. Pod red. D.R.Khasanovoi, V.I.Danilova. M.: GEOTAR-Media, 2014. [in Russian]
2. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний. Рекомендации. М., 2013. http://www.angiologia.ru/specialist/ cathedra/recommendations/2013/001.pdf / Profilaktika khronicheskikh neinfektsionnykh zabolevanii. Rekomendatsii. M., 2013. http://www.angiologia.ru/specialist/ cathedra/recommendations/2013/001.pdf [in Russian]
3. Доклад о состоянии здоровья населения и организации здравоохранения по итогам деятельности органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации за 2014 год. http://static-0.rosminzdrav.ru / Doklad o sostoianii zdorov'ia naseleniia i organizatsii zdravookhraneniia po itogam deiatel'nosti organov ispolnitel'noi vlasti sub"ektov Rossiiskoi Federatsii za 2014 god. http://static-0.rosminzdrav.ru [in Russian]
4. Бойцов С.А., Якушин С.С., Марцевич С.Ю. и др. Амбулаторно-поликлинический регистр кардиоваскулярных заболеваний в Рязанской области (РЕКВАЗА): основные задачи, опыт создания и первые результаты. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013; 9 (1): 4–14. / Boitsov S.A., Iakushin C.S., Martsevich S.Iu. i dr. Ambulatorno-poliklinicheskii registr kardiovaskuliarnykh zabolevanii v Riazanskoi oblasti (REKVAZA): osnovnye zadachi, opyt sozdaniia i pervye rezul'taty. Ratsional'naia farmakoterapiia v kardiologii. 2013; 9 (1): 4–14. [in Russian]
5. Chimowitz M.I. The Feinberg award lecture 2013. Treatment of intracranial atherosclerosis: leaning from the past and planning for the future. Stroke 2013; 44: 9: 2664–69.
6. Goldstein LB, Amarenco P, Zivin J et al. Statin treatment and stroke outcome in the stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels (SPARCL) trial. Stroke 2009; 40: 3526–31.
7. Park J, Ovbiagele B. Optimal combination secondary prevention drug treatment and stroke outcomes. Neurology 2015; 6 (84): 150–6.
8. Фонякин А.В., Гераскина Л.А. Артериальная гипертония и оптимизация медикаментозной профилактики ишемического инсульта. Кардиология. 2016; 56 (2): 5–11. / Foniakin A.V., Geraskina L.A. Arterial'naia gipertoniia i optimizatsiia medikamentoznoi profilaktiki ishemicheskogo insul'ta. Kardiologiia. 2016; 56 (2): 5–11. [in Russian]
9. Heart Disease and Stroke Statistics—2016. Update. A Report From the American Heart Association. Circulation 2016; 133 (4): e38–e360.
10. Широков Е.А. Традиционные и перспективные методы оценки риска инсульта. РМЖ. 2014; 22: 1649–854. / Shirokov E.A. Traditsionnye i perspektivnye metody otsenki riska insul'ta. RMZh. 2014; 22: 1649–854. [in Russian]
11. Meschia J, Bushnell C et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. Stroke 2014; 28: 1–79.
12. Weissgerber A, Scholz M, Teren A et al. The value of noncoronary atherosclerosis for identifying coronary artery disease: results of the Leipzig LIFE Heart Study. Clin Res Cardiol 2016; 105: 172–81.
13. Балашенко Н.С. Подбор индивидуальной дозы аторвастатина при лечении каротидного атеросклероза у больных с артериальной гипертензией I–II степени. Вестн. ВГМУ. 2014; 13 (5): 59–67. / Balashenko N.S. Podbor individual'noi dozy atorvastatina pri lechenii karotidnogo ateroskleroza u bol'nykh s arterial'noi gipertenziei I–II stepeni. Vestn. VGMU. 2014; 13 (5): 59–67. [in Russian]
14. Bogiatzi C, Spence J. Secondary prevention after symptomatic large artery extracranial disease. Ischemic Stroke therapeutics. A comprehension guide. Switzerland: Springer international publishing, 2016.
15. Kernan W, Obliagele B, Black H et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2014; 45: 2160–236.
16. Giles MF, Albers GW, Amarenco P et al. Early stroke risk and ABCD2 score performance in tissue – vs time defined TIA. Neurology 2011; 77: 1222–28.
17. Сумароков А.Б., Широков Е.А., Бурячковская Л.И. Антитромбоцитарная терапия в профилактике некардиоэмболического инсульта. Основные положения современных рекомендаций. М., 2015. / Sumarokov A.B., Shirokov E.A., Buriachkovskaia L.I. Antitrombotsitarnaia terapiia v profilaktike nekardioembolicheskogo insul'ta. Osnovnye polozheniia sovremennykh rekomendatsii. M., 2015. [in Russian]
18. Добровольский А.В. Клопидогрел в лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы. РМЖ. 2009; 8: 558–67. / 18. Dobrovol'skii A.V. Klopidogrel v lechenii zabolevanii serdechno-sosudistoi sistemy. RMZh. 2009; 8: 558–67. [in Russian]
19. Miedema MD, Huguelet J, Virani SS. Aspirin for the Primary Prevention of cardiovascular disease: in need of clarity. Published online: 11 January 2016. DOI 10.1007/s11883-015-0555-0
20. Berger J, Lala A, Krantz M et al. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients without clinical cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials Am Heart J 2011; 162 (1): 115.e112–124.e112.
21. Газизов Р.М., Ацель Е.А. Применение ацетилсалициловой кислоты для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. РМЖ. Медицинское обозрение. 2014; 11: 827–31. / Gazizov R.M., Atsel' E.A. Primenenie atsetilsalitsilovoi kisloty dlia pervichnoi i vtorichnoi profilaktiki serdechno-sosudistykh zabolevanii. RMZh. Meditsinskoe obozrenie. 2014; 11: 827–31. [in Russian]
22. Ikeda Y, Shimada K, Teramoto T et al. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in Japanese patients 60 years or older with atherosclerotic risk factors: a randomized clinical trial. JAMA 2014; 312 (23): 2510–20.
23. U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin to prevent cardiovascular disease (CVD) and cancer: consumer guide (draft recommendation). http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Home/GetFileByID/2292. Accessed on September 28, 2015.
24. Инсульт: руководство для врачей. Под ред. Л.В.Стаховской, С.В.Котова. М.: Медицинское информационное агентство, 2013. / Insul't: rukovodstvo dlia vrachei. Pod red. L.V.Stakhovskoi, S.V.Kotova. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2013. [in Russian]
25. Diener HC, Sacco R, Yusuf S. PRoFESS Study Group. Rationale, design and baseline data of a randomized, double-blind, controlled trial comparing two antithrombotic regimens (a fixed-dose combination of extended-release dipyridamole plus ASA with clopidogrel) and telmisartan versus placebo in patients with strokes: the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes trial (PRoFESS). Cerebrovasc Dis 2007; 23: 368–80.
26. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events (CAPRIE). Lancet 1996; 348: 1329–39.
27. Фонякин А.В., Гераскина Л.А. Профилактика ишемического инсульта. Рекомендации по антитромботической терапии. Под ред. З.А.Суслиной. М.: ИМА-ПРЕСС, 2014. / Foniakin A.V., Geraskina L.A. Profilaktika ishemicheskogo insul't a. Rekomendatsii po antitromboticheskoi terapii. Pod red. Z.A.Suslinoi. M.: IMA-PRESS, 2014. [in Russian]
28. Kennedy J, Ryckborst K et al. for the FASTER investigators: Fast Assessment of Stroke and Transient Ischemic Attack to prevent Early Recurrence (FASTER): a randomized controlled pilot trial. LancetNeurol 2007; 6: 961–9.
29. Amarenco P, Davis S, Jones R et al. Clopidogrel plus aspirin versus warfarin in patients with stroke and aortic arch plaques. Stroke 2014; 45: 1248–57.
30. Chen Z, Sandercokc P et al. Indications for Early Aspirin Use in Acute Ischemic Stroke A Combined Analysis of 40 000 Randomized Patients From the Chinese Acute Stroke Trial and the International Stroke Trial. Stroke 2000; 31: 1240–9.
31. Li Z, Wang Y et al. Treatment effect of clopidogrel plus aspirin within 12 haurs of acute minor stroke or transient ischemic attack. J Am Heart Ass 2016. DOI:10/1161/JAHA.115.003038.
32. National clinical guideline for stroke, 4th edition. London: Royal College of Physicians, 2012.
33. Мазур Н.А., Ломоносова А.А., Золозова Е.А. и др. Возможности коррекции высокой остаточной реактивности тромбоцитов на терапии дезагрегантами. Рос. кардиол. журн. 2012, 4 (96): 74–8. / Mazur N.A., Lomonosova A.A., Zolozova E.A. i dr. Vozmozhnosti korrektsii vysokoi ostatochnoi reaktivnosti trombotsitov na terapii dezagregantami. Ros. kardiol. zhurn. 2012, 4 (96): 74–8. [in Russian]
34. Naylor A. Time to rethink management strategies in asymptomatic carotid artery disease. Nat Rev Cardiol 2012; 9: 116–24.
35. Turan TN, Lynn MJ, Nizam A et al. SAMMPRISS investigators. Rational, design, and implementation of aggressive risk factor management in the Stenting and Aggressive Medical Management for Prevention of Recurent Stroke in intracranial Stenosis (SAMMPRIS) trial. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2012; 5: e51–e60.
36. Waters M, Hoh B, Lynn N et al. Factors associated with recurrent stroke in the medical group of the SAMMPRIS trial. JAMA Neurol. DOI:10,1001/jamaneurol.2015.4315. Published online January 4, 2016.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Широков Евгений Алексеевич – д-р мед. наук, проф., проф. каф. семейной медицины (курс новых медицинских технологий) ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, рук. службы превентивной ангионеврологии СТОП-ИНСУЛЬТ ЗАО ЦЭЛТ. E-mail: Evg-747747@yandex.ru

Перспективные направления нейропротекции при ишемическом инсульте в эксперименте и клинике

С.В.Котов✉, Е.В.Исакова, О.П.Сидорова, Ю.А.Белова

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

Обзор посвящен современным тенденциям нейропротекции при ишемическом инсульте. В настоящее время выработаны новые правила проведения подобных исследований, они проводятся на базе знаний об ишемическом каскаде и нейроваскулярной единице. Рассмотрены результаты экспериментальных и клинических исследований препаратов, обладающих нейропротективным действием. Особое внимание уделено факторам роста и сходным веществам.

Ключевые слова: инсульт, ишемический, каскад, нейропротекция, нейроваскулярная единица, протеин, фактор роста.

✉kotovsv@yandex.ru

Для цитирования: Котов С.В., Исакова Е.В., Сидорова О.П., Белова Ю.А. Перспективные направления нейропротекции при ишемическом инсульте в эксперименте и клинике. Consilium Medicum. 2016; 18 (9):

Prospective experimental and clinical trends of neuroprotection in ischemic stroke

S.V.Kotov✉, E.V.Isakova, O.P.Sidorova, Yu.A.Belova

M.F.Vladimirskiy Moscow regional research clinical institute. 129110, Russian Federation, Moscow, ul. Shchepkina, d. 61/2

The review is devoted to modern trends of neuroprotection in ischemic stroke. At this time the new rules were developed for the conducting of such studies, they are conducted on the basis of the knowledge of the ischemic cascade and the neurovascular unit. The results of experimental and clinical studies of drugs with neuroprotective effect are discussed. Special attention is paid to growth factors and similar substances.

Key words: stroke, ischemic cascade, neuroprotection, neurovascular unit, protein, growth factor.

✉kotovsv@yandex.ru

For citation: Kotov S.V., Isakova E.V., Sidorova O.P., Belova Yu.A. Prospective experimental and clinical trends of neuroprotection in ischemic stroke. Consilium Medicum. 2016; 18 (9):

Системная тромболитическая терапия путем внутривенного введения рекомбинантного тканевого активатора плазминогена – алтеплазы (rtPA) в течение первых 4,5 ч от появления первых симптомов ишемического инсульта (ИИ) любого патогенетического подтипа или эндоваскулярное вмешательство на крупных экстра- или интракраниальных сосудах в срок не более 6 ч от первых симптомов ИИ, приводящие к реваскуляризации ишемизированной зоны, общепризнанно являются наилучшими стратегическими подходами лечения пациентов с ИИ. К сожалению, реканализация просвета сосуда, в том случае если она получена, далеко не всегда сопутствует успеху в лечении, в одних случаях – вследствие позднего проведения реперфузионных мероприятий, в других – в связи с реокклюзией, геморрагической трансформацией или нарушением кровотока дистальней тромба [1–3]. Все это приводит к тому, что вопросы нейропротекции в условиях ишемии и гипоксии по-прежнему интересуют как неврологов-исследователей, так и практических врачей.

В последние годы разработано большое количество нейропротективных средств, направленных на разные молекулярные мишени ишемического каскада (рис. 1).

Несмотря на то что эти вещества показали достаточную эффективность в экспериментальных исследованиях, большинство из них не смогли довести до клинического использования. Имеется ряд потенциальных объяснений таких неудач: во-первых, существуют значительные различия строения головного мозга (ГМ), его метаболизма и кровообращения человека и животных, что не позволяет в эксперименте создать достаточно правильную модель; во-вторых, эффективность ряда нейропротекторов исследовалась изолированно, вне комплекса других лекарственных воздействий, чего не бывает на практике; в-третьих, большой круг реакций, обозначаемый как ишемический каскад, возникает на ранней стадии ИИ, а к тому времени, когда пациент попадает к врачу, многие из них уже заканчиваются; в-четвертых, дозы нейропротективных препаратов зачастую оказываются недостаточны в связи с затруднением поступления их в таргетные точки; в частности – зону «ишемической полутени»; в-пятых, оценка эффективности нейропротекторов в эксперименте в основном зависит от объема инфаркта мозга, в то время как в клинических условиях большее значение имеет выраженность очагового и когнитивного дефекта; наконец, в-шестых, методологически экспериментальные исследования нейропротекторов несовершенны [4, 5].

Сама по себе тромболитическая терапия rtPA также имеет некоторые механизмы неблагоприятного влияния на мозг. Проведение тромболизиса увеличивает проницаемость гематоэнцефалического барьера в результате повреждения нейроваскулярных единиц (функциональное образование, включающее сосуды микроваскулярного русла, нейроны, аксоны, перициты, астроциты, микроглию, олигодендроциты, другие поддерживающие клетки) в результате высвобождения цитокинов, активации металлопротеаз, а также увеличения глутаматной эксайтотоксичности, что увеличивает тяжесть ишемического повреждения вещества мозга. Именно поэтому сочетание тромболитической терапии и нейропротекции представляется перспективным направлением в лечении ИИ [6, 7] (см. рис. 1).

Перспективным направлением в исследованиях нейропротекторов при тромболизисе является попытка увеличе-

Рис. 1. Схематическое изображение нейроваскулярной единицы (по Y.Wang и соавт. [9], с изменениями).

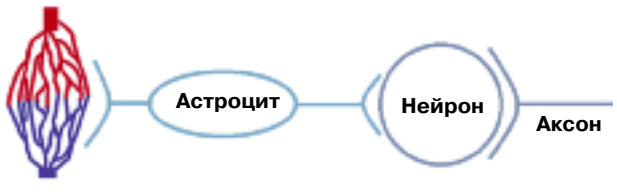
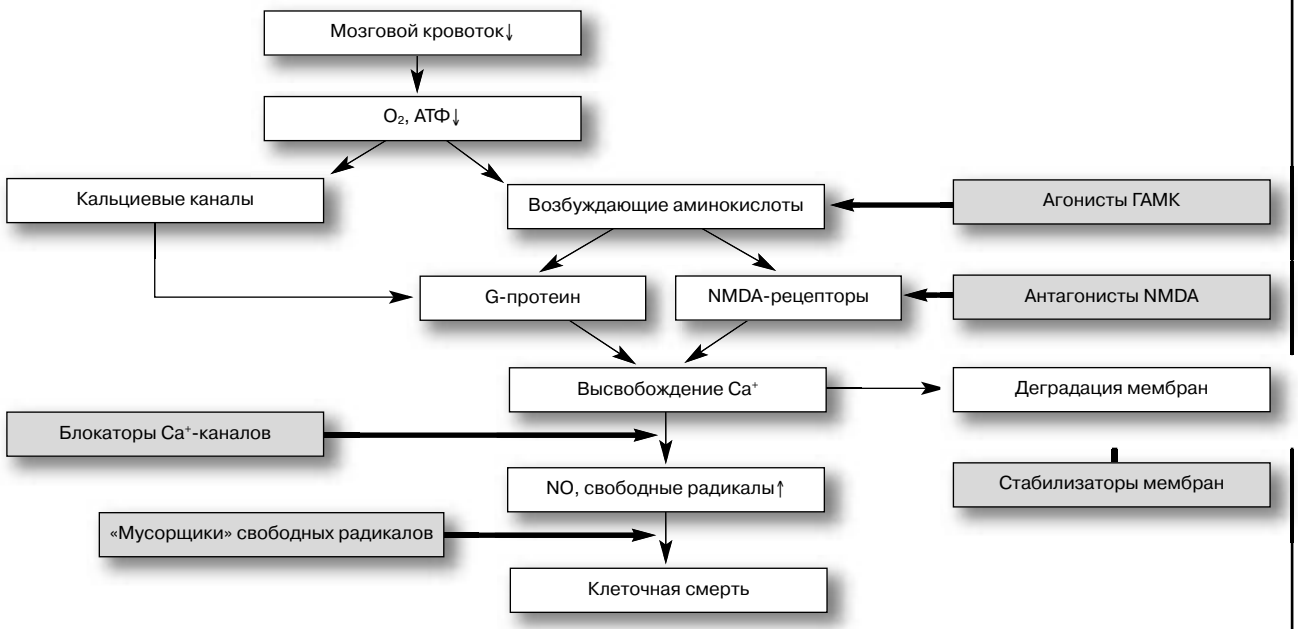


Рис. 2. Ишемический каскад и мишени разных нейропротекторов (по Y.Wang и соавт. [9], с изменениями).



Примечание. АТФ – аденозинтрифосфат, NMDA-рецепторы – N-метил-D-аспартат-рецепторы, ГАМК – g-аминомасляная кислота.

ния длительности «терапевтического окна», которое в настоящее время ограничено 4,5 ч. Экспериментальные исследования с использованием миноциклина, бортезомиба и некоторых других препаратов позволили отсрочить проведение тромболизиса до 8 ч без развития геморрагической трансформации и увеличения очага инфаркта мозга [8].

Применение нейропротекторов может снизить выраженность реперфузионного повреждения вещества ГМ после тромболизиса. Для оценки эффективности применения блокаторов ионов кальция, антагонистов рецепторов возбуждающих аминокислот и «мусорщиков» свободных радикалов были проведены многочисленные экспериментальные и клинические исследования, и, хотя большинство таких испытаний оказались безрезультатными, тем не менее некоторые препараты действительно могут защитить ткани мозга от ишемического реперфузионного повреждения (рис. 2).

Большое внимание сейчас уделяется ростовым факторам. Так, в эксперименте гемопоэтический фактор роста эритропоэтин у крыс, подвергнутых окклюзии средней мозговой артерии, обеспечивал значительное сокращение объема инфаркта мозга, также было отмечено положительное влияние на выраженность неврологического дефицита [9]. Другой гемопоэтический фактор роста, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, в условиях ишемии обладал способностью предотвращать запрограммированную гибель нейронов и стимулировать дифференциацию прогениторных клеток [10]. Перспективным представляется использование в нейропротекции при ИИ фактора роста эндотелия (VEGF – Vascular endothelial growth factor), этот пептид, обладающий ангиогенным действием, оказывает нейропротективный эффект, модулируя экстрацеллюлярный киназный и эндоплазматический сигнальные пути, что в эксперименте снижало зону инфаркта мозга [11]. Наше собственное исследование, посвященное изучению влияния уровня эндотелиальных прогениторных клеток при инсульте, позволило выявить увеличение в крови пациентов в остром периоде ИИ клеток, позитивных по рецептору VEGF (CD117+/VEGFR-2+) в составе гейта CD34+-клеток под воздействием внутривенного введения цитиколина [12]. Приведенные данные свидетельствуют о положительной роли VEGF на выживание нервных клеток в условиях ишемии и позитивное влияние на процессы восстановления нарушенных функций после инсульта.

Особый интерес и практическую значимость в свете использования ростовых факторов в нейропротекции при ИИ имеет вопрос использования церебролизина. Этот препарат представляет собой комплекс низкомолекулярных нейропептидов (менее 10 кДа) и свободных аминокислот, получаемых из ГМ свиньи, и является средством многоцелевой терапии, действующей на несколько связанных патофизиологических звеньев ишемического каскада. Известно, что церебролизин обладает определенными нейропротективными свойствами: противодействует эксайтотоксичности, предотвращает избыточное образование свободных радикалов в условиях ишемии, подавляет активацию микроглии и вызываемого ею воспаления, снижает активацию апоптоза, подавляя Ca+-зависимый кальпаиновый механизм, оказывая эффект фактора роста нервов способствует спраутингу нейронов и стимулирует нейроногенез [13, 14].

В последние годы особое внимание в изучении нейропротекции уделяется эпигенетическим механизмам, т.е. процессам изменения экспрессии генов или фенотипа нервных клеток, вызванных механизмами, не затрагивающими последовательности ДНК. Эпигенетические изменения сохраняются в ряде митотических делений соматических клеток, а также могут передаваться следующим поколениям. Механизмы, приводящие к эпигенетическим изменениям, включают уже известные метилирование ДНК и деацетилирование гистонов, а также сравнительно новый класс эпигенетических регуляторов – малые некодирующие РНК (микроРНК), которые оказывают влияние на геном сложным и пока не до конца понятным способом, в частности путем посттранскрипционного подавления экспрессии генов. Обнаружено, что микроРНК выступают в качестве регуляторов развития центральной нервной системы, но также модулируют в условиях ишемического или травматического поражения мозга процессы нейроно-, глио-, ангиогенеза, процессы спраутинга и аксонального роста, пластичности синапсов, что определяет выживание нейронов в патологических условиях и включение нейропластичности. Эпигенетические механизмы привлекли значительное внимание исследователей в качестве потенциальных терапевтических мишеней при инсульте, в частности, обнаружено воздействие на эти процессы разных факторов роста, что открывает возможности их лекарственного модулирования препаратами, имеющими такую активность [15].

Данные исследований

В результате крупного многоцентрового рандомизированного исследования IV фазы Cerebrolysin Acute Stroke Treatment in Asia (CASTA), включившего более 1 тыс. пациентов с ИИ в Китае, Гонконге, Южной Корее и Мьянме, в котором изучалась эффективность внутривенных инфузий 30 мл церебролизина по сравнению с плацебо, начиная с 1-го дня развития инсульта до 10 сут. Достоверного различия между основной и контрольной группами получено не было, что, вероятно, объяснялось преобладанием в исследовании пбольных с «малым» инсультом, у которых значительное улучшение состояния происходило и без лечения. При анализе подгруппы пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением (NIHSS>12 баллов) было отмечено небольшое, но достоверное преимущество у больных основной группы по уровню регресса оценки NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) и модифицированной шкалы Рэнкина [16]. Полученные данные можно трактовать как положительный результат от применения курсового лечения церебролизином пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением инсульта, начиная с первых 12 ч после его развития. Отметим, что довольно большая часть больных с ИИ не получают тромболитическую терапию по разным причинам и поэтому могут стать таргетной группой для церебролизина.

Важным с научной и практической точек зрения является вопрос сочетания системной тромболитической терапии и церебролизина в качестве дополнительной нейропротективной терапии. W.Lang и соавт. [17] представили результаты клинического исследования, в которое были включены 119 пациентов с полушарным ИИ, которым проводилась системная тромболитическая терапия rtPA, рандомизированные в две группы: в основной больные получали внутривенные инфузии церебролизина 30 мл в течение 10 дней; в контрольной – плацебо. При анализе результатов лечения по шкале NIHSS было обнаружено, что в группе лиц, получавших церебролизин на 2, 5, 10 и 13-й день исследования, было существенно больше лиц с улучшением на 6 баллов и более, а также имевших оценку 0 или 1 балл, аналогичные данные были получены и по модифицированной шкале Рэнкина. На 90-е сутки показатели шкалы Рэнкина в группах церебролизина и плацебо выравнивались. Полученные данные показали, что в результате применения церебролизина у пациентов, перенесших системную тромболитическую терапию, достижение клинического улучшения (по данным NIHSS и модифицированной шкалы Рэнкина) было достоверно выше к 10-м суткам лечения, что может говорить об ускорении достижения независимости под воздействием терапии церебролизином.

Для оценки результативности церебролизина в реабилитационном процессе после инсульта было проведено многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование Cerebrolysin and Recovery After Stroke (CARS) [18]. Больные были разделены на две группы, в основной (n=104) все пациенты получали внутривенные инфузии церебролизина в течение 21 дня, начиная с 24–72 ч от начала инсульта; в контрольной группе (n=104) – плацебо. В исследование включались пациенты с тяжестью ИИ>9 баллов по шкале NIHSS, поскольку в предшествовавшем исследовании CASTA было продемонстрировано, что у больных со среднетяжелым и тяжелым течением инсульта достигался лучший результат. Для оценки эффективности были использованы тест оценки функции руки (ARAT – Action Research Arm Test) [19], шкала NIHSS, тест Бартел, модифицированная шкала Рэнкина. В результате было выявлено, что церебролизин оказывает положительный эффект на функциональное состояние и общий исход во время ранней реабилитации пациентов после ИИ. Хотя на первый взгляд это исследование не связано с процессами нейропротекции, однако хотим напомнить, что восстановительный процесс в острейшем и остром периодах инсульта протекает на фоне продолжающегося апоптоза нейронов в зоне «ишемической полутени», соответственно, стабилизация состояния пациента и восстановление нарушенных функций не могут происходить без включения нейропротективных механизмов. В наблюдавшейся группе лечения уже с 14-го дня по методу Манна–Уитни были отмечено преимущество у больных, получавших церебролизин, что может косвенно указывать на включение механизмов нейропротекции.

Гипогликемизирующие средства в терапии инсульта

Сахарный диабет типа 2 является одним из важнейших факторов риска, а гипергликемия существенно ухудшает течение и прогноз восстановления после инсульта. Это определяет постоянный интерес в отношении использования гипогликемизирующих средств в лечении пациентов не только с сахарным диабетом, но и инсультом. Особое внимание при этом уделяется инсулину, естественному белковому веществу, обладающему разными плейотропными эффектами, так, он подавляет синтез провоспалительных цитокинов, что ограничивает пагубное влияние воспаления на ишемизированную ткань ГМ, оказывает антитромботическое действие вследствие подавления ингибитора тканевого активатора плазминогена, сосудорасширяющее воздействие, способствуя активации эндотелиальной синтазы оксида азота (NO). Эти механизмы могут способствовать усилению коллатерального кровотока и повысить эффективность тромболизиса, что способствовало бы уменьшению объема инфаркта мозга и улучшению функционального исхода ИИ [20, 21]. Есть данные о благоприятном влиянии инсулина на энергетический гомеостаз ГМ. На этапе раннего восстановительного периода инсулин оказывает мощный антиапоптотический эффект, активизирует ресинтез миелина, регенерацию нейронов, положительно влияет на нейротрансмиссию и интегративные функции мозга. Все это свидетельствует в пользу исследования эффективности инсулина в качестве нейропротективного средства у больных с инсультом [22, 23].

О потенциальном нейропротективном действии при инсульте другого лекарственного препарата белковой природы с сахароснижающим действием лираглутида сообщили H.Zhu и соавт. [24]. Лираглутид относится к новой группе сахароснижающих средств – инкретиномиметикам. Инкретины – гормоны, которые секретируются клетками тонкого кишечника в ответ на прием пищи и стимулируют секрецию инсулина, сейчас выделены два таких гормона – глюкагоноподобный полипептид и глюкозозависимый инсулинотропный полипептид. Лираглутид, белковая молекула, синтетический аналог человеческого глюкагоноподобного полипептида. В эксперименте авторы обнаружили, что лираглутид достоверно уменьшал объем инфаркта мозга и выраженность неврологического дефицита при окклюзии средней мозговой артерии у крыс, предупреждая при этом развитие стрессорной гипергликемии. В исследованиях in vitro и in vivo было обнаружено, что лираглутид улучшал функцию митохондрий в условиях гипоксии, в результате чего происходило снижение активных форм кислорода (O2) и уменьшались процессы апоптоза, вероятно, вследствие модуляции функции ряда киназ.

Среди механизмов нейропротекции при ИИ следует обратить внимание на систему коллатерального кровотока, которая в условиях ишемии поддерживает кровоснабжение ишемизированных тканей ГМ вследствие артериальной окклюзии. Состояние коллатерального кровотока весьма вариабельно у разных пациентов, его уровень может влиять на выживание и уровень дееспособности у любого больного с ИИ, в том числе и получающего тромболитическую терапию или после эндоваскулярной реканализации.

Возможно, первоначальное воздействие на коллатеральный кровоток с последующим проведением тромболизиса в острейшую фазу ИИ может повысить его эффективность [25, 26]. В настоящее время в эксперименте был осуществлен значительный спектр разных воздействий для увеличения коллатерального кровотока при ишемии мозга, при этом были выявлены различные нежелательные явления: при индуцированной артериальной гипертензии – геморрагическая трансформация, сердечная аритмия, ишемия миокарда; при гемодилюции растворами декстранов или оксиэтилированного крахмала – анафилактическая реакция, отек легких, дисфункция тромбоцитов; при введении альбумина – отек легких, аллергические реакции; при использовании положения Тренделенбурга – увеличение внутричерепного венозного давления; при применении ацетазоламина – нарастание метаболического ацидоза. Стимуляция крылонебного ганглия и частичная окклюзия нисходящего отдела дуги аорты – это хирургические процедуры, имеющие свои противопоказания и определенный риск. Таким образом, несмотря на разнообразие подходов, пока ни один из них не занял места в рутинной терапии пациентов с инсультом [27].

Заканчивая этот небольшой обзор исследований, посвященных нейропротекции при ИИ, хотим подытожить, что в последнее время интерес от простых молекул, имеющих элементарные механизмы действия путем активации или, наоборот, блокады тех или иных рецепторов или биохимических реакций переходит к исследованиям сложных белковых молекул, имеющих мультимодальное воздействие, в результате чего меняются многие процессы метаболизма и жизнедеятельности нейронов, нейроглии и сосудов микроваскулярного русла. Эти исследования идут на базе теории функционирования нейроваскулярной единицы. Все это открывает перспективы не только для новых клинических исследований, но и применения известных лекарственных веществ, у которых обнаруживаются новые фармакологические свойства.

Литература/References

1. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J et al. American Heart Association Stroke Council. 2015 AHA/ASA focused update of the 2013 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke regarding endovascular treatment: a guideline for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. Stroke 2015; 46 (10): 3020–35. Doi:10.1161/STR.0000000000000074.
2. Espinosa de Rueda M, Parrilla G, Manzano-Fern3ndez S et al. Combined multimodal computed tomography score correlates with futile recanalization after thrombectomy in patients with acute stroke. Stroke 2015; 46 (9): 2517–22. Doi:10.1161/STROKEAHA.114.008598.
3. Gomis M, D3valos A. Recanalization and reperfusion therapies of acute ischemic stroke: what have we learned, what are the major research questions, and where are we headed? Front Neurol 2014; 5: 226. Doi: 10.3389/fneur.2014.00226. eCollection 2014.
4. Savitz SI, Fisher M. Future of neuroprotection for acute stroke: in the aftermath of the SAINT trials. Ann Neurol 2007; 61 (5): 396–402.
5. Fisher M, Feuerstein G, Howells DW et al. STAIR Group. Update of the stroke therapy academic industry roundtable preclinical recommendations. Stroke 2009; 40 (6): 2244–50. Doi: 10.1161/STROKEAHA.108.541128.
6. Vivien D, Gauberti M, Montagne A et al. Impact of tissue plasminogen activator on the neurovascular unit: from clinical data to experimental evidence. J Cereb Blood Flow Metab 2011; 31 (11): 2119–34. Doi: 10.1038/jcbfm.2011.127.
7. Broussalis E, Trinka E, Killer M et al. Current therapies in ischemic stroke. Part B. Future candidates in stroke therapy and experimental studies. Drug Discov Today 2012; 17 (13–14): 671–84. Doi: 10.1016/j.drudis.2012.02.011.
8. O'Collins VE, Macleod MR, Donnan GA, Howells DW. Evaluation of combination therapy in animal models of cerebral ischemia. J Cereb Blood Flow Metab 2012; 32 (4): 585–97. Doi: 10.1038/jcbfm.2011.203.
9. Wang Y, Zhang ZG, Rhodes K et al. Post-ischemic treatment with erythropoietin or carbamylated erythropoietin reduces infarction and improves neurological outcome in a rat model of focal cerebral ischemia. Br J Pharmacol 2007; 151 (8): 1377–84.
10. Solaroglu I, Cahill J, Tsubokawa T et al. Granulocyte colony-stimulating factor protects the brain against experimental stroke via inhibition of apoptosis and inflammation. Neurol Res 2009; 31 (2): 167–72. Doi: 10.1179/174313209X393582.
11. Yang J, Guo L, Liu R, Liu H. Neuroprotective effects of VEGF administration after focal cerebral ischemia/reperfusion: dose response and time window. Neurochem Int 2012; 60 (6): 592–6. Doi: 10.1016/j.neuint.2012.02.020.
12. Белова Ю.А., Чуксина Ю.Ю., Шевелев С.В. и др. Уровень эндотелиальных прогениторных клеток у больных с ишемическим инсультом и эффективность реабилитации. Альманах клин. медицины. 2015; 39: 45–50. / Belova Iu.A., Chuksina Iu.Iu., Shevelev S.V. i dr. Uroven' endotelial'nykh progenitornykh kletok u bol'nykh s ishemicheskim insul'tom i effektivnost' reabilitatsii. Al'manakh klin. meditsiny. 2015; 39: 45–50. [in Russian]
13. 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 2012; 48 (Suppl. A): 3–24. Doi: 10.1358/dot.2012.48 (Suppl. A).1739716.
14. Zhang L, Chopp M, Meier DH et al. Sonic hedgehog signaling pathway mediates cerebrolysin-improved neurological function after stroke. Stroke 2013; 44: 1965–72. Doi: 10.1161/ STROKEAHA.111.000831.
15. Felling RJ, Song H. Epigenetic mechanisms of neuroplasticity and the implications for stroke recovery. Exp Neurol 2015; 268: 37–45. Doi: 10.1016/j.expneurol.2014.09.017.
16. Heiss WD, Brainin M, Bornstein NM et al. Cerebrolysin Acute Stroke Treatment in Asia (CASTA) Investigators. Cerebrolysin in patients with acute ischemic stroke in Asia: results of a double-blind, placebo-controlled randomized trial. Stroke 2012; 43 (3): 630–6. Doi: 10.1161/STROKEAHA.111.628537.
17. Lang W, Stadler CH, Poljakovic Z, Fleet D. Lyse Study Group. A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind trial about safety and efficacy of combined treatment with alteplase (rt-PA) and Cerebrolysin in acute ischaemic hemispheric stroke. Int J Stroke 2013; 8 (2): 95–104. Doi: 10.1111/j.1747-4949.2012.00901.x.
18. Muresanu DF, Heiss WD, Hoemberg V et al. Cerebrolysin and Recovery After Stroke (CARS): A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Multicenter Trial. Stroke 2016; 47 (1): 151–9. Doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009416.
19. Lyle RC. A performance test for assessment of upper limb function in physical rehabilitation treatment and research. Int J Rehabil Res 1981; 4: 483–92. Doi: 10.1097/00004356-198112000-00001.
20. Garg R, Chaudhuri A, Munschauer F, Dandona P. Hyperglycemia, insulin, and acute ischemic stroke: a mechanistic justification for a trial of insulin infusion therapy. Stroke 2006; 37 (1): 267–73.
21. Huang SS, Lu YJ, Huang JP et al. The essential role of endothelial nitric oxide synthase activation in insulin-mediated neuroprotection against ischemic stroke in diabetes. J Vasc Surg 2014; 59 (2): 483–91. Doi: 10.1016/j.jvs.2013.03.023.
22. Duarte AI, Moreira PI, Oliveira CR. Insulin in central nervous system: more than just a peripheral hormone. J Aging Re. 2012; 2012: 384017. Doi: 10.1155/2012/384017.
23. Lioutas VA, Novak V. Intranasal insulin neuroprotection in ischemic stroke. Neural Regen Res 2016; 11 (3): 400–1. Doi: 10.4103/1673-5374.179040.
24. Zhu H, Zhang Y, Shi Z et al. The Neuroprotection of Liraglutide Against Ischaemia-induced Apoptosis through the Activation of the PI3K/AKT and MAPK Pathways. Sci Rep 2016; 6: 26859. Doi: 10.1038/srep26859.
25. Campbell BC, Christensen S, Tress BM et al. EPITHET Investigators. Failure of collateral blood flow is associated with infarct growth in ischemic stroke. J Cereb Blood Flow Metab 2013; 33 (8): 1168–72. Doi: 10.1038/jcbfm.2013.77.
26. Shuaib A, Butcher K, Mohammad AA et al. Collateral blood vessels in acute ischaemic stroke: a potential therapeutic target. Lancet Neurol 2011; 10 (10): 909–21. Doi: 10.1016/S1474-4422(11)70195-8.
27. Cuccione E, Padovano G, Versace A et al. Cerebral collateral circulation in experimental ischemic stroke. Exp Transl Stroke Med 2016; 8: 2. Doi: 10.1186/s13231-016-0015-0.eCollection 2016.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

Сидорова Ольга Петровна – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии фак-та усовершенствования врачей, вед. науч. сотр. неврологического отд-ния ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского. E-mail: sidorovaop2008@rambler.ru

Белова Юлианна Алексеевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. неврологического отд-ния ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского. E-mail: juliannabelova@mail.ru

Влияние коррекции нарушений сна на эффективность реабилитационных мероприятий у пациентов, перенесших мозговой инсульт

Е.В.Костенко[✉1,2], С.Н.Бобырева[2]

[1]ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1;
[2]ГАУЗ Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения г. Москвы. 107140, Россия, Москва, ул. Верхняя Красносельская, д. 21

Цель исследования – изучить эффективность коррекции нарушений сна препаратом Мелаксен® с учетом уровня секреции мелатонина (6-сульфатоксимелатонина – 6-СОМТ) у пациентов, перенесших инсульт.
Материал и методы. Наблюдался 141 пациент с цереброваскулярными заболеваниями (ЦВЗ) с выявленными нарушениями сна. Все пациенты на протяжении 3 мес получали Мелаксен® по 3 мг/сут за 30–40 мин до сна. Обследование включало оценку неврологического, когнитивного и эмоционального статуса, определение суточного профиля ритма сердца и артериального давления, концентрацию 6-СОМТ в моче.
Результаты. Установлено, что изменения циркадианного ритма ассоциировано с нарушениями сна, эмоциональными и когнитивными расстройствами и снижением экскреции 6-СОМТ с мочой. Данные изменения наиболее выражены у пациентов с мозговым инсультом. Установлена эффективность включения в комплексную схему реабилитации Мелаксена по поводу нарушений сна.
Заключение. Полученные данные позволяют рассматривать Мелаксен® как эффективное средство в составе комплексной реабилитации пациентов с ЦВЗ.
Ключевые слова: нарушение сна, циркадианные ритмы, реабилитация, мозговой инсульт, Мелаксен.
✉Ekostenko58@mail.ru
Для цитирования: Костенко Е.В., Бобырева С.Н. Влияние коррекции нарушений сна на эффективность реабилитационных мероприятий у пациентов, перенесших мозговой инсульт. Consilium Medicum. 2016; 18 (9):

Influence of correction of sleep disorders on the effectiveness of rehabilitation in patients after stroke

E.V.Kostenko[✉1,2], S.N.Bobyreva[2]

[1]N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1;
[2]Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine of the Department of Health of Moscow. 107140, Russian Federation, Moscow, ul. Verkhniaia Krasnosel'skaia, d. 21

The purpose of research – to study efficiency of correction of sleep disorders by Melaksen® taking into account the level of secretion of melatonin (6-SOMT) at patients with stroke.
Materials and methods. The study included 141 patients with CVD. Examination of patients included assessment of neurological status, psychometric scales, the definition of circadian rhythm of the heart and blood pressure, determination of 6-SOMT in urine.
Results. It was found that pathological changes in circadian rhythms affect sleep disturbances, emotional and cognitive disorders and are associated with a reduction in the level of 6-SOMT in the urine. These changes are most pronounced in patients with stroke. The efficiency of inclusion in a comprehensive rehabilitation regimen Melaxen® in respect of sleep disorders.
Conclusion. The data obtained allow us to consider Melaxen® as an effective tool in the complex rehabilitation of patients with cerebrovascular diseases.
Key words: insomnia, circadian rhythms, rehabilitation, stroke, Melaxen.
✉Ekostenko58@mail.ru
For citation: Kostenko E.V., Bobyreva S.N. Influence of correction of sleep disorders on the effectiveness of rehabilitation in patients after stroke. Consilium Medicum. 2016; 18 (9):

Высокая социальная значимость эффективной медицинской реабилитации пациентов с мозговым инсультом обусловливает необходимость разработки оптимальных пациент-ориенированных программ с позиций биопсихосоциальной модели инвалидизации. Достижение поставленных реабилитационных целей у каждого конкретного пациента зависит от разнообразия анатомоморфологических особенностей инсульта, его динамики, состояния органов и систем организма, процессов регуляции функций, вегетативного, нейропсихологического, эндокринного статуса, особенностей влияния нарушенных функций на качество жизни и социальную реинтеграцию пациента и является сложным и многогранным процессом [1–3].

Ограничение активности и независимости в повседневной жизни после мозгового инсульта отмечается более чем в 70% случаях и обусловлено моторными нарушениями, когнитивными и психоэмоциональными расстройствами, нарушениями сна [2, 4]. Качество сна может служить прогностическим критерием возможности восстановления таких больных [5]. Так, по данным Р.Л.Гасанова (2000 г.), если в течение 7–10 дней после инсульта не происходит восстановления нормальных показателей сна, то это означает неблагоприятный прогноз для жизни этого больного [6].

Для инсомниий после инсульта характерны изменения продолжительности сна, частые ночные пробуждения, неудовлетворенность ночным сном, нередко отмечаются повышенная утомляемость, повышенная дневная сонливость, синдром периодических движений конечностями во сне, нарушения дыхания во сне [7–9].

Клиническая картина особенностей нарушений сна у больных, перенесших мозговой инсульт, была подтверждена полисомнографическим исследованием, показавшим увеличение I и II стадий, уменьшение III и IV стадий фазы медленного сна и в ряде случаев уменьшение фазы быстрого сна [10]. В датском когортном популяционном исследовании, включавшем изучение заболеваемости у 20 432 мужчин и женщин в возрасте 20–65 лет на протяжении 12 лет, была показана высокая частота инсульта у лиц, имеющих недостаточную продолжительность и качество сна [11].

Известно, что манифестация таких заболеваний, как инфаркт миокарда, инсульт, внезапная смерть и другие, тесно

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Группа	Пациенты	Число пациентов		Мужчины/женщины	Средний возраст, лет
		абс	%		
1-я	Пациенты, перенесшие мозговой инсульт	63	36,8	29/34	53,4±6,9
2-я	Умеренные проявления ЦВЗ	78	45,7	37/41	52,8±9,5
Всего		141	100	80/91	54,7±7,1

ассоциирована с определенными периодами суток [12, 13]. Суточные ритмы биохимических процессов и физиологических функций согласованы во времени, или синхронны. Центральным элементом фотопериодической системы помимо сетчатки глаза являются супрахиазматические ядра – СХЯ (nucleus suprachiasmaticus) гипоталамуса, эпифиз и ряд других структур мозга. В центральной нервной системе существует несколько осцилляторов ритмических процессов. В каудальных отделах ствола головного мозга популяция клеток вблизи ядра солитарного тракта (nucleus tractus solitaries) и обоюдного ядра продолговатого мозга обеспечивает генерацию центральной инспираторной активности. Нервные клетки области subcaeruleus являются ключевым элементом понтомедуллярного комплекса, контролирующего смену быстрой и медленной фаз сна [14, 15]. Свет является основным фактором, определяющим деятельность СХЯ гипоталамуса как биологических часов. Информация о световом режиме поступает в СХЯ от сетчатки глаза и других отделов мозга (афферентные входы) и посылают импульсы к различным мозговым структурам (эфферентные входы). Через эфферентные пути СХЯ участвуют в регуляции ритмической деятельности эндокринной системы, кровообращения, пищевого поведения и других функций. Другой структурой, важной для ритмической организации функций, является эпифиз – нейроэндокринный трансдуктор, передающий информацию об освещенности среды от нервной системы к эндокринной. В клетках эпифиза синтезируется биологически активное вещество – мелатонин [16].

Большой интерес представляет изучение хронотропной активности мелатонина – ведущего биохимического маркера циркадианного ритма. На существование такой активности указывают четкая циркадианная ритмика его выработки в эпифизе и подавление его секреции на свету. Мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптамин), действует на циркадианные системы через MT1- и MT2-мелатониновые рецепторы, расположенные в СХЯ гипоталамуса [16–18]. Мелатонин участвует в синхронизации внутреннего биоритма циркадианных часов к циклу день–ночь, передавая сигнальную информацию о суточном цикле циркадианному водителю ритма [16]. Циркадианная амплитуда концентрации мелатонина в крови и слюне, составляющая 200–300% мезора (среднесуточный уровень показателя) в зрелом возрасте, заметно снижается после 50 лет и становится едва различимой после 80 лет [16].

Нарушения цикла «сон–бодрствование» являются актуальной клинической проблемой у пациентов, перенесших мозговой инсульт, требующей специальной диагностики и лечения. Показана эффективность мелатонина для нормализации сна и циркадианных ритмов у больных инсомнией при инсульте [17].

Цель исследования – изучить эффективность коррекции нарушений сна и связанных с ними когнитивных и эмоциональных расстройств препаратом мелатонина (Мелаксен®) с учетом уровня секреции мелатонина – (6-сульфатоксимелатонина – 6-COMT) у пациентов, перенесших мозговой инсульт.

Материалы и методы

В исследовании принял участие 141 пациент, страдающий нарушениями сна. Первую группу составили 63 пациента в позднем восстановительном периоде инсульта, в возрасте 45–60 лет, 29 мужчин, 34 женщины. Во 2-ю группу были включены пациенты с цереброваскулярными заболеваниями (ЦВЗ) – 78 больных дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) II стадии. Группы пациентов были сопоставимы по возрастному и гендерному составу (табл. 1).

Для выраженности неврологического дефицита использовали шкалу инсульта Национального института здоровья. Состояние когнитивных функций оценивали по краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС). Для оценки степени выраженности эмоциональных нарушений использовалась Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS). Оценку нарушений сна проводили посредством применения анкеты скрининга синдрома апноэ во сне, анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна (А.М.Вейн, 2001), шкалы сонливости Эпворта. Для оценки качества жизни использовалась шкала Euro-QUAL-5D (Euro Quality of Life – 5D dimensions).

Проводился суточный мониторинг артериального давления (АД) и сердечного ритма с оценкой циркадианного индекса (ЦИ). Наличие нарушений циркадианных ритмов оценивали по следующим признакам: нарушение цикла «сон–бодрствование»; нарушение суточной регуляции АД по данным мониторирования АД («night-peaker», «non-dipper», «over-dipper»); нарушение суточного ритма сердца по значению ЦИ. За нормативные параметры ЦИ принимались значения 1,32±0,08 (1,24–1,44) [19, 20].

Всем больным проводилось определение содержания 6-COMT в моче до и после лечения с помощью методики BÄHLMANN 6-SMT ELISA, основанной на конкурентном иммуноферментном анализе с использованием захватывающих антител. В качестве контрольных значений выступали нормативные данные по содержанию 6-COMT в суточной моче у 30 сопоставимых по возрасту и полу здоровых добровольцев (14 мужчин, 16 женщин; средний возраст 51,9±7,1 года), которые составили 26,8±11,6 нг/мл.

В целях оценки эффективности проводимого лечения изучали копинг-стратегии у пациентов обеих групп исходно, через 3 мес приема Мелаксена и через 6 мес наблюдения (копинг-тест РЛазаруса).

Все пациенты, включенные в исследование, получали базовую терапию в соответствии со стандартами Минздрава России. В составе комплексной реабилитационной программы (лечебная физкультура, физиотерапия, когнитивно-поведенческая терапия, фототерапия) пациентам назначали препарат мелатонина (Мелаксен®) в дозе 3 мг/сут за 30–40 мин до сна в течение 3 мес. Обследование проводили до начала терапии, через 1, 2 и 3 мес (по завершении курса терапии); 4, 5 и 6 мес (динамика изменений после отмены препарата). Длительность наблюдения составила 6 мес.

Результаты исследований заносились в индивидуальную регистрационную карту пациента и подвергались статистической обработке с использованием стандартизованных функций программы Microsoft Excel и пакета программ Statistica, версия 7.0. Достоверность различий средних величин определяли с помощью параметрического метода (t-тест Стьюдента). Для выявления взаимосвязи двух признаков применялся непараметрический корреляционный анализ по Спирмену. Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Таблица 2. Сравнительная характеристика расстройств сна у обследованных пациентов

Шкала	1-я группа (n=63)	2-я группа (n=78)	p
Анкета скрининга синдрома апноэ во сне	6,3±1,8*	4,1±2,5	0,037
Анкета балльной оценки субъективных характеристик сна (А.М.Вейн, 2001)	8,0±7,1*	15,2±6,1	0,001
Шкала сонливости Эпворта	10,9±2,1*	7,5±4,9	0,035

*Здесь и далее в табл. 3–6, 8: достоверность различия для парных сравнений $p<0,05$.

Таблица 3. Динамика характеристик сна на фоне комплексной терапии с применением мелатонина

Группа пациентов	Оценка нарушений сна						
	исходно	через 1 мес	через 2 мес	через 3 мес	через 4 мес	через 5 мес	через 6 мес
Анкета скрининга синдрома апноэ во сне							
1-я (n=63)	5,8±1,4	5,3±1,4	5,1±1,4	5,0±1,4	5,1±2,2	5,3±2,1	5,4±1,9
2-я (n=78)	5,1±2,1	5,0±2,1	4,7±1,8	4,5±2,1	4,7±1,9	5,0±2,0	5,0±2,0
Анкета балльной оценки субъективных характеристик сна (А.М.Вейн, 2001)							
1-я (n=63)	10,5±5,8	11,1±3,5	12,5±2,9	14,8±2,1*	13,5±2,0*	12,5±2,6	10,6±4,4
2-я (n=78)	11,7±4,4	13,2±4,3	13,9±3,1	15,2±4,8*	13,4±2,1*	12,8±4,3	12,4±3,1
Шкала сонливости Эпворта							
1-я (n=63)	10,9±2,1	9,6±2,1	9,3±2,1*	8,7±2,1*	8,9±2,0	9,5±1,8	10,4±2,2
2-я (n=78)	9,9±2,2	9,2±2,3	7,8±3,1*	6,6±3,2*	7,9±3,1*	8,2±3,1	8,9±3,0

Таблица 4. Характеристика нарушений суточного профиля ритма сердца и АД у обследованных больных с цереброваскулярной патологией

Группа пациентов	«Night-peaker»		«Non-dipper»		«Over-dipper»		Всего пациентов с нарушением суточной регуляции АД		ЦИ<1,2	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1-я (n=63)	7	11,1	9	14,3	12	19	28*	44,4*	14	22,2
2-я (n=78)	6	7,7	8	10,3	10	12,8	24	30,8	15	19,2

Результаты и обсуждение

При неврологическом осмотре у большинства больных 1-й группы выявлялись координаторные (84%), чувствительные (95%) и двигательные (75%) нарушения в виде умеренного правостороннего гемипареза у 30 (35%) пациентов, гемипареза – у 30 (35%). Пациенты 2-й группы предъявляли негрубые координаторные нарушения (легкая атаксия, дисдиадохокинез, мимопопадание при выполнении координаторных проб) в 70,5% случаев.

Частота инсомнии, как в 1-й, так и во 2-й группах, составила в среднем 4,1 раза в неделю. Исследование ночного сна с помощью анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна выявило у всех больных обеих групп выраженные нарушения засыпания (2,1 балла), снижение продолжительности сна (2,4 балла), частые ночные пробуждения (1,9 балла), ухудшение общего самочувствия после пробуждения утром (2,1 балла). В 1-й группе 90,5% больных чаще жаловались на трудности засыпания и 79,4% – на поверхностный сон. Во 2-й группе 94,8% пациентов отмечали трудности засыпания; 74,3% – жаловались на поверхностный сон и трудности засыпания после раннего пробуждения, 84,6% – на раннее пробуждение (табл. 2).

Согласно результатам анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна наиболее выраженные расстройства наблюдались в 1-й группе ($p<0,05$). Синдром апноэ во сне статистически значимо чаще выявлялся у пациентов, перенесших инсульт, в этой же группе чаще наблюдалась дневная сонливость (см. табл. 2).

При оценке нарушений сна по результатам полуколичественных шкал и опросников на фоне комплексной терапии с применением мелатонина выявлено, что уже через 1 мес после начала терапии прослеживалась положительная динамика в виде улучшения субъективных характеристик сна и уменьшения дневной сонливости. К концу 3-месячного курса данные изменения достигали степени статистической значимости по следующим характеристикам: уменьшение времени засыпания (3,7 балла), увеличение продолжительности ночного сна (3,6 балла), снижение частоты ночных пробуждений (4,4 балла), улучшение самочувствия после утреннего пробуждения (4,3 балла), появления более ярких и эмоционально насыщенных сновидений ($p<0,05$); табл. 3. Через 1 мес после отмены препарата данные анкеты по изучению субъективных характеристик ночного сна также достоверно отличались от показателей, полученных до лечения ($p<0,05$). К концу периода наблюдения (6 мес) показатели не достигали исходных значений, сохранялось улучшение общего качества сна (см. табл. 3).

Анализ суточного профиля ритма сердца показал, что среди пациентов 1 и 2-й групп по данным холтеровского мониторирования ЭКГ частота встречаемости пациентов со сниженным ЦИ составила – 22,2 и 19,2% больных соответственно (ЦИ<1,2). Нарушение суточной регуляции АД статистически значимо чаще ($p<0,05$) наблюдалось у пациентов 1-й группы – в 44,4% случаев (табл. 4).

Статистически значимые изменения циркадианного профиля ритма сердца в сторону нормативных параметров (1,32±0,08) к концу 3-го месяца терапии отмечено у пациентов 2-й группы с умеренными проявлениями ДЭ ($p<0,05$). Положительная динамика циркадного профиля ритма сердца у пациентов 1-й группы не достигала статистической значимости после 3-месячного курса терапии ($p>0,05$); табл. 5. К концу 6-го месяца наблюдения сохранялась положительная динамика изменений суточного профиля ритма сердца у пациентов обеих групп, более выраженная у пациентов 2-й группы (см. табл. 5).

Результаты исследования продемонстрировали снижение уровня мелатонина у большинства пациентов с выявленными нарушениями сна и циркадианных ритмов. Содержание 6-СОМТ в моче различалось у пациентов 1 и

Таблица 5. Динамика циркадного профиля ритма сердца (ЦИ) на фоне комплексной терапии с применением мелатонина

Группа пациентов	Циркадианный индекс				
	до лечения	3 мес (завершение терапии)	p (исходно–3 месяца)	6 мес наблюдения	p (исходно–6 мес)
1-я (n=63)	1,22±0,07	1,25±0,08	0,84	1,23±0,09	0,87
2-я (n=78)	1,27±0,08	1,36±0,07*	<0,05	1,31±0,08	0,65

Таблица 6. Динамика экскреции метаболита мелатонина 6-СОМТ в суточной моче пациентов с ЦВЗ на фоне комплексной терапии с применением мелатонина

Группа пациентов	6-СОМТ, нг/мл				
	до лечения	3 мес (завершение терапии)	p (исходно – 3 мес)	6 мес наблюдения	p (исходно – 6 мес)
1-я (n=63)	8,7±5,9	15,8±3,8*	< 0,005	11,1±4,6	0,63
2-я (n=78)	11,8±4,8	18,6±6,1*	< 0,05	13,2±4,7	0,87

Таблица 7. Распределение обследованных пациентов по выраженности когнитивных расстройств

Шкала КШОПС	Баллы	Группа пациентов				p
		1-я		2-я		
		абс.	%	абс.	%	
Нет нарушения когнитивных функций	28,0±1,0	18	28,6	25	32,1	0,87 x^2=0,27
Додементные нарушения	26,0±1,0	22	34,9	26	33,3	
Деменция легкой степени	22,0±1,0	12	19	14	17,9	
Деменция умеренной степени	18,0±2,0	11	17,5	13	16,7	

Таблица 8. Динамика эмоциональных и психических нарушений на фоне комплексной терапии с применением мелатонина у пациентов 1 и 2-й групп

Показатель, баллы	Исходно			3 мес			
	1-я группа	2-я группа	p	1-я группа	p (1–4-й визиты)	2-я группа	p (1–4-й визиты)
КШОПС	23,8±0,65	25,0±0,66	0,088	25,4±0,4	0,052	26,9±0,38	0,055
HADS							
• тревога	9,47±1,8	9,1±1,3	0,85	7,4±2,1	0,05	7,0±1,4*	**0,048**
• депрессия	9,79±1,6	9,2±1,3	0,8	7,69±2,2*	**0,47**	7,0±1,4*	**0,048**
Качество жизни (опросник EQ-5D)	62,2±6,7	56,8±8,1	0,832	72,1±5,6	0,225	66,38±6,56	0,445

2-й групп: у больных с инсультом концентрация 6-СОМТ была статистически значимо ниже (p<0,05); табл. 6. Анализ экскреции метаболита мелатонина в моче на фоне комплексной терапии с применением мелатонина выявил статистически значимое повышение уровня экскреции 6-СОМТ во всех группах пациентов к концу 3-месячного периода наблюдения (p<0,05); см. табл. 6.

При проведении корреляционного анализа отмечалась сильная обратная корреляционная взаимосвязь между возрастом и уровнем 6-СОМТ в моче, что указывает на снижение продукции мелатонина с возрастом (R=-0,54; p<0,01). Выявлена корреляционная зависимость между уровнем 6-СОМТ и наличием неврологического дефицита по шкале NIHSS (R=0,27; p=0,024). Установлена связь между уровнем 6-СОМТ и наличием когнитивного дефицита (R=0,39; $_p$=0,027), что может указывать на связь между уровнем гормона и функцией стратегически важных для когнитивных функций отделов головного мозга. Выявлена корреляционная зависимость между уровнем 6-СОМТ и показателями шкалы сонливости Эпворта (R=0,44; p=0,042), обнаружена корреляционная зависимость между уровнем 6-СОМТ, ЦИ и нарушением суточного профиля АД (R=0,52; p=0,018).

Исследование психоэмоциональной сферы по шкалам КШОПС, HADS выявило, что в обеих группах отмечались нарушения в виде расстройств когнитивных процессов, снижения памяти на текущие события, беспокойства, усталости, снижения настроения, эмоциональной лабильности. Когнитивные изменения в виде деменции легкой и умеренной степени выраженности, а также додементные расстройства были отмечены у 98 (69,5%) больных со средним баллом по шкале КШОПС 23,6±0,5 (табл. 7).

Психометрическая оценка после комплексной терапии с применением Мелаксена выявила положительное влияние на когнитивные функции по шкале КШОПС (табл. 8). Несмотря на различия между группами в исходном периоде, было установлено, что в каждой из групп наблюдается положительная динамика в виде увеличения общего показателя теста преимущественно по критериям внимания, счета и памяти. Статистически значимого различия в темпах восстановления когнитивных функций между группами не отмечено. К 6-му месяцу наблюдения прослеживается постепенное снижение суммарного показателя шкалы КШОПС.

Перед началом исследования уровень тревоги и депрессии по шкале HADS в обеих группах был практически одинаков и составлял 8–10 баллов (субклиническая тревога/депрессия), что также не могло не влиять на качество сна, бодрствования и качество жизни. Средний показатель выраженности тревоги у пациентов 1-й группы до начала лечения Мелаксеном составлял 9,47 балла, причем у 13 больных результаты позволили диагностировать «явную» тревогу (более 12 баллов). Средний показатель тревоги у пациентов 2-й группы – 9,1 балл; «явная» тревога прослеживалась у 8 человек. Уже после 30 дней применения Мелаксена средний балл тревоги по шкале HADS у пациентов обеих групп снизился и составил 8,69 и 8,4 соответственно. К концу 3-го месяца приема препарата наблюда-

ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ЦИКЛА СОН-БОДРСТВОВАНИЕ



1 ТАБЛЕТКА НА НОЧЬ
4-6 НЕДЕЛЬ

Реклама

МЕЛАКСЕН 24

ЕСТЕСТВЕННЫЙ СОН
И ПРЕКРАСНОЕ САМОЧУВСТВИЕ

Рег. Номер - П N015325/01 290808 Представительство компании «Юнифарм, Инк.» (США): 115162, Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. Б, т./факс: +7 (495) 995 7767. www.unipharm.ru

UNIPHARM

Таблица 9. Сравнение средних значений копинг-стратегий у пациентов с ЦВЗ на фоне терапии Мелаксеном

Стратегия совладания	Исходно	Через 3 месяца терапии	p (исходно – 3 месяца)	6 мес наблюдения	p (исходно – 6 мес)
Конфронтация	43,1±18,9	47,6±15,2	0,75	44,16±16,3	0,88
Дистанцирование	44,4±14,8	51,2±12,0	0,07	50,39±12,8	0,1
Самоконтроль	**73,7±13,6**	**84,9±9,8**	**<0,05**	**79,83±11,1**	**<0,05**
Поиск социальной поддержки	73,5±17,4	**82,9±13,7**	**<0,05**	**79,81±14,9**	**<0,05**
Принятие ответственности	66,7±15,3	71,8±14,6		68,23±14,7	
Бегство-избегание	**42,7±8,6**	**48,3±9,5**	**<0,05**	**47,03±10,1**	**<0,05**
Планирование решения	70,8±12,3	74,3±11,04		74,3±11,04	
Положительная переоценка	77,4±18,1	**85,6±12,3**	**<0,05**	**84,53±13,8**	**<0,05**

лось снижение показателей до 7,4 у пациентов 1-й группы и 7,0 – 2-й группы, что ниже диагностического показателя субклинической и «явной» тревоги (8 и 12 баллов соответственно); при этом «явная» тревога была диагностирована только у 6 больных.

Аналогичная динамика отмечалась по показателю депрессии шкалы HADS. Средний балл выраженности депрессии у больных 1-й группы до начала комплексной терапии с мелатонином составил 9,79, у 13 больных диагностирована «явная» депрессия (более 12 баллов). Средний показатель выраженности депрессии у больных 2-й группы исходно равнялся 9,2; «явная» депрессия выявлялась у 10 человек. После 3 мес применения Мелаксена средний балл у пациентов обеих групп достоверно снизился ($p<0,05$) и составил 7,69 и 7,0 соответственно (см. табл. 8). Это ниже диагностического показателя субклинической и «явной» депрессии (8 и 12 баллов соответственно); «явная» депрессия определялась лишь у 8 больных 1-й группы и 7 – 2-й группы. К 6-му месяцу наблюдения отмечалось постепенное возвращение показателей тревоги и депрессии к значениям, не достигавших исходных.

Таким образом, после 4 нед лечения все больные отмечали положительные изменения в самочувствии, уменьшение выраженности подавленности, общей слабости, утомляемости. Наблюдалось уменьшение или исчезновение тягостных мыслей о бесцельности существования, утрате смысла жизни. Редукция симптомов депрессивного и тревожного спектра наступала у большинства пациентов к концу 3-го месяца лечения мелатонином. Статистически значимое уменьшение показателя шкалы HADS обнаруживали к 3-му месяцу приема препарата у пациентов обеих групп ($p<0,05$), однако динамика более выражена у пациентов 2-й группы.

Исследование качества жизни больных до и после начала приема Мелаксена выявило улучшение показателей по всем пунктам опросника EQ-5D (см. табл. 8). В целях оценки эффективности терапии применялся копинг-тест Р.Лазаруса (табл. 9). Больные с ЦВЗ активно используют разные стратегии совладания – принятие ответственности, поиск социальной поддержки, наблюдается слабая тенденция к бегству от проблем. Через 3 мес терапии Мелаксеном у больных усиливается осознание проблем и противоречий, которые могли быть связаны с возникновением заболевания, повышается потребность в психологической поддержке и помощи, актуализируются защитные (эмоциональные) формы реагирования на стресс, вызванный болезнью. Через 6 мес сохраняется способность к осознанию своих внутриличностных проблем и своей роли в обострении болезни, сохраняются положительная переоценка и поиск социальной поддержки.

Переносимость препарата

Ухудшения соматического состояния и психического статуса у исследованных больных во время приема Мелаксена не зарегистрировано. В качестве побочного эффекта у 8 (5,7%) пациентов отмечалась дневная сонливость в течение 1-й недели терапии, которая прошла самостоятельно и не требовала отмены препарата или дополнительной терапии. Других побочных эффектов не зарегистрировано.

Сравнительный анализ нарушений сна показал, что в целом выраженность расстройств сна преобладает среди пациентов, перенесших инсульт, а не среди пациентов с ДЭ. Было отмечено, что терапия Мелаксеном в дозе 3 мг однократно на ночь у больных с инсомниями нормализует нарушенный цикл «сон–бодрствование». Это проявляется в улучшении засыпания, снижении числа ночных пробуждений, увеличении продолжительности ночного сна и улучшении общего самочувствия при утреннем пробуждении. У пациентов, перенесших инсульт, выявлена наибольшая частота встречаемости апноэ во сне с достоверной положительной динамикой после комплексной терапии с включением мелатонина. Назначение препарата Мелаксен® оказало положительное влияние на интеллектуально-мнестические функции и эмоционально-личностную сферу у пациентов с инсультом и ДЭ. Это выражалось в снижении эмоциональной лабильности и тревожности, улучшении настроения, памяти на текущие события, уменьшении чувства усталости, повышении социальной активности и контактности.

В ходе проведенного исследования было выявлено снижение уровня 6-СОМТ в моче, причем более выраженное – у пациентов, перенесших инсульт, что согласуется с результатами других исследований [21]. Наличие когнитивных нарушений, нарушений сна и циркадианных расстройств (суточной регуляции сердечного ритма и АД) было взаимосвязано с низким уровнем 6-СОМТ в моче у обследованных больных. На фоне комплексной терапии с применением Мелаксена динамика экскреции 6-СОМТ в моче у пациентов выявила достоверное повышение уровня экскреции 6-СОМТ в обеих группах пациентов к концу 3-месячного периода наблюдения, что было сопряжено с положительной динамикой клинико-неврологических показателей.

В проведенном исследовании выявлена положительная корреляционная взаимосвязь между нарушением циркадианного ритма и инсультом ($R=0,39$; $p=0,013$). Это позволяет высказать предположение о том, что нарушение циркадианного ритма можно рассматривать как прогностический фактор риска развития инсульта у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Выводы

В проведенном исследовании показана эффективность препарата Мелаксен® в комплексной реабилитации при коррекции нарушений сна у пациентов, перенесших инсульт: отмечены достоверные улучшения основных параметров ночного сна, уменьшение дневной сонливости. Применение Мелаксена значительно уменьшает выраженность психоэмоциональных нарушений и улучшает качество жизни. Уменьшается выраженность астенического,

тревожного и депрессивного синдромов, улучшаются показатели в сфере когнитивных, мнестических процессов, субъективно большинство больных отмечают уменьшение общей слабости, утомляемости, улучшение настроения. Включение препарата Мелаксен® в дозе 3 мг/сут в комплексную терапию пациентов, перенесших инсульт, является патогенетически обоснованным, эффективным и безопасным.

Таким образом, представляется важным практическое использование хронодиагностических и хронотерапевтических подходов в комплексных реабилитационных программах у пациентов, перенесших инсульт. Целесообразно проводить скрининговое анкетирование для выявления нарушений сна (в том числе синдрома апноэ во сне), анализировать ведущий циркадианный ритм пациента, суточный профиль АД и ритма сердца.

При выявлении нарушений сна и циркадианных ритмов у пациентов, перенесших инсульт, можно использовать следующие хронотерапевтические подходы: изменение режима дня с учетом хронотипа пациента; приведение режима труда и отдыха в соответствие с природными фотопериодами; использование диеты и физиологически целесообразного режима питания; прогулки на свежем воздухе и умеренная инсоляция; назначение препаратов мелатонина; применение препаратов ацетилсалициловой кислоты целесообразно назначать перед ночным сном, так как наибольший риск развития ишемических нарушений приходится на утренние часы; у пациентов «нон-дипперов» (с недостаточным снижением АД ночью по данным мониторинга) показано назначение гипотензивных препаратов в вечерние часы или увеличение вечерней дозы препарата; физиотерапевтические процедуры должны назначаться с учетом хронотипа пациента; целесообразно проведение фототерапии и цветотерапии.

Нарушения сна при инсульте развиваются вследствие разрушения звеньев системы биологических часов и нарушения систем регуляции нейрогормонов, что приводит к системным метаболическим изменениям. Своевременная диагностика, лечение и профилактика этих расстройств имеет важное значение для повышения эффективности реабилитационных мероприятий и прогрессирования цереброваскулярных расстройств.

Комплексная реабилитация пациентов, перенесших инсульт, проводимая с учетом хронобиологических расстройств, позволяет нивелировать неблагоприятное влияние нарушений сна и циркадианных ритмов на регуляцию сердечно-сосудистой системы, повысить качество жизни пациентов и эффективность проводимой терапии.

Литература/References

1. Иванова Г.Е. Медицинская реабилитация в России. Перспективы развития. Consilium Medicum. 2016; 18 (2.1): 9–13. / Ivanova G.E. Meditsinskaya reabilitatsiya v Rossii. Perspektivy razvitiya. Consilium Medicum. 2016; 18 (2.1): 9–13. [in Russian]
2. Скворцова В.И. Анализ медико-организационных мероприятий по профилактике инсультов и реабилитации постинсультных состояний на современном этапе. Социальные аспекты здоровья населения. 2013; 1 (29): 3–10. / Skvortsova V.I. Analiz medikoorganizatsionnykh meropriyatii po profilaktike insul'tov i reabilitatsii postinsul'tnykh sostoyanii na sovremennom etape. Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya. 2013; 1 (29): 3–10. [in Russian]
3. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Крылов В.В. Снижение смертности и инвалидности от сосудистых заболеваний мозга в Российской Федерации. Неврологический вестн. 2007; 39 (Вып. 1): 128–13. / Gusev E.I., Skvortsova V.I., Krylov V.V. Snizhenie smertnosti i invalidnosti ot sosudistykh zabolevanii mozga v Rossiiskoi Federatsii. Nevrologicheskii vestn. 2007; 39 (Vyp. 1): 128–13. [in Russian]
4. Фаррахов А.З. Комплексная реабилитация больных, перенесших ишемический инсульт, на этапах стационар – реабилитационный центр – поликлиника. Неврологический вестн. 2012; 44 (Вып. 4): 3–8. / Farrakhov A. Z. Kompleksnaya reabilitatsiya bol'nykh, perenesshikh ishemicheskii insul't, na etapakh statsionar – reabilitatsionnyi tsentr – poliklinika. Nevrologicheskii vestn. 2012; 44 (Vyp. 4): 3–8. [in Russian]
5. Гехт А.Б. Качество жизни и лечение больных, перенесших инсульт. М.: Эхо, 2002. / Gekht A.B. Kachestvo zhizni i lechenie bol'nykh, perenesshikh insul't. M.: Ekho, 2002. [in Russian]
6. Гасанов Р.Л. Функционирование мозга в цикле «бодрствование – сон» у больных, перенесших мозговой инсульт. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2000. / Gasanov R.L. Funktsionirovanie mozga v tsikle «bodrstvovanie – son» u bol'nykh, perenesshikh mozgovoi insul't. Dis. ... d-ra med. nauk. M., 2000. [in Russian]
7. Артюхова М.Г., Шанаева И.А. Структура и особенности лечения нарушений сна у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. РМЖ 2010; 26: 1573–9. / Artyukhova M.G., Shanaeva I.A. Struktura i osobennosti lecheniya narushenii sna u bol'nykh serdechno–sosudistymi zabolevaniyami. RMZh 2010; 26: 1573–9. [in Russian]
8. Полуэктов М.Г., Русакова И.М., Левин Я.И. Оценка распространенности нарушений сна среди больных неврологического стационара. Журн. неврол. и психиатр. 2009; 109 (4): 59–6. / Poluektov M.G, Rusakova I.M., Levin Ya.I. Otsenka rasprostranennosti narushenii sna sredi bol'nykh nevrologicheskogo statsionara. Zhurn. nevrol. i psikhiatr. 2009; 109 (4): 59–6. [in Russian]
9. Palma JA, Urrestarazu E, Iriarte J. Sleep loss as risk factor for neurologic disorders: a review. Sleep Med 2013; 143): 229–36.
10. Маркин С.П. Влияние нарушений сна на эффективность восстановительного лечения больных, перенесших инсульт. РМЖ. 2008; 12: 1677–81. / Markin S.P. Vliyanie narushenii sna na effektivnost' vosstanovitel'nogo lecheniya bol'nykh, perenesshikh insul't. RMZh. 2008; 12: 1677–81. [in Russian]
11. Hoevenaar-Blom MP, Spijkerman AM; Kromhout D et al. Sleep duration and sleep quality in relation to 12-year cardiovascular disease incidence: the MORGEN study. Sleep. 2011; 34 (11): 1487–92.
12. Feng W, Hendry RM, Adams RJ. Risk of recurrent stroke, myocardial infarction, or death in hospitalized stroke patients. Neurology 2010; 74 (7): 588–93.
13. Maemura K. Sleep rhythm and cardiovascular diseases. Nihon Rinsho 2012; 70 (7): 1195–9.
14. Зимина С.В. Дорсальные ядра шва и сезонные аффективные расстройства. Психиатрия. 2009; 1: 67–74. / Zimina S.V. Dorsal'nye yadra shva i sezonnye affektivnye rasstroistva. Psikhiatriya. 2009; 1: 67–74. [in Russian]
15. Слесарев С.М. Эпифизарная и тканевая регуляции временной организации пролиферации обновляющихся тканей. Дис. д-ра биол. наук. М., 2009. / Slesarev S.M. Epifizarnaya i tkanevaya regulyatsii vremennoi organizatsii proliferatsii obnovlyayushchikhsya tkanei. Dis. d-ra biol. nauk. M., 2009. [in Russian]
16. Kostoglou-Athanassiou Ifigenia. Therapeutic Applications of Melatonin. Ther Adv Endo Metab 2013; 4 (1): 13–24.
17. Яхно Н.Н. Отчет о клинической эффективности препарата «МЕЛАКСЕН» фирмы Unipharm-USA (США) при лечении инсомний. Лечащий врач. 1999; 10: 34–7. / Yakhno N.N. Otchet o klinicheskoi effektivnosti preparata «MELAKSEN» firmy Unipharm-USA (SShA) pri lechenii insomnii. Lechashchii vrach. 1999; 10: 34–7. [in Russian]
18. Mazzoccoli G, Giuliani A, Carughi S et.al. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis and melatonin in humans: possible interactions in the control of body temperature. Neuro Endocrinol Let 2004; 25 (5): 368-72.
19. Разумов А.Н., Оранский И.Е. Природные лечебные факторы и биологические ритмы в восстановительной хрономедицине. М.: Медицина, 2004. / Razumov A.N., Oranskii I.E. Prirodnye lechebnye faktory i biologicheskie ritmy v vosstanovitel'noi khronomeditsine/M.: Meditsina, 2004. [in Russian]
20. Макаров Л.М. Холтеровское мониторирование. М.: Медпрактика, 2000. / Makarov L.M. Kholterovskoe monitorirovanie. M.: Medpraktika. [in Russian]
21. Кулеш А.А., Шестаков В.В. Хронобиологические показатели, когнитивный, эмоциональный статус и качество сна в остром периоде инсульта. Журн. неврол. и психиатр. 2013, 4: 24–8. / Kulesh A.A., Shestakov V.V. Khronobiologicheskie pokazateli, kognitivnyi, emotsional'nyi status i kachestvo sna v ostrom periode insul'ta. Zhurn. nevrol i psikhiatr. 2013, 4: 24–8. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Костенко Елена Владимировна – д-р мед. наук, каф. неврологии и нейрохирургии лечебного фак-та ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова, вед. науч. сотр. ГАУЗ МНПЦ МРВСМ. E-mail: Ekostenko58@mail.ru

Бобырева Светлана Николаевна – зам. зав. филиалом №7 ГАУЗ МНПЦ МРВСМ

Канис-терапия на втором этапе реабилитации пациентов после ишемического инсульта

М.Н.Мальцева[1,2,3], Е.В.Мельникова[1,4], А.А.Шмонин[1,2,4]

[1]ГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова Минздрава России. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8;
[2]СПб ГБУЗ Городская больница №26. 196247, Россия, Санкт-Петербург, ул. Костюшко, д. 2.;
[3]АНО Сообщество поддержки и развития канис-терапии. 197229, Россия, Санкт-Петербург, Ольгино, ул. Первомайская, д. 2;
[4]ФГБУ Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова Минздрава России. 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Снижение двигательной активности и двигательные нарушения, развивающиеся вследствие инсульта, приводят к снижению мотивации к движению и развитию депрессивных расстройств. В свою очередь эти факторы вызывают коммуникативный дефицит, боязнь активности, усиливают двигательный дефицит, критично снижают мотивацию к реабилитации. Использование в реабилитации канис-терапии позволяет снизить боязнь активности, стресс и тяжесть депрессивных расстройств, стимулировать двигательную и коммуникативную активность, мотивацию к реабилитации. В результате включения канис-терапии в программу реабилитации у пациентов значимо снизилась тяжесть депрессии пошкале депрессии Гамильтона, улучшились индекс мобильности Ривермид, состояние по модифицированной шкале исходов реабилитации и функциональной независимости Рэнкин.

Ключевые слова: реабилитация, канис-терапия, депрессия, инсульт, острое нарушение мозгового кровообращения, постинсультная депрессия, стресс, дезадаптация, коммуникативный дефицит, двигательный дефицит.

✉nimmaria@mail.ru

Для цитирования: Мальцева М.Н., Мельникова Е.В., Шмонин А.А. Канис-терапия на втором этапе реабилитации пациентов после ишемического инсульта. Consilium Medicum. 2016; 18 (9):

Canis-therapy second stage of rehabilitation of patients after an ischemic stroke

M.N.Maltseva[1,2,3], E.V.Melnikova1[,4], A.A.Shmonin[1,2,4]

[1]I.M.Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. L'va Tolstogo, d. 6/8;
[2]St. Petersburg State Hospital №26. 197000, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Kostiushko, d. 2;
[3]ANO The Association of Support and Development Canis therapy. 197229, Russian Federation, Saint Petersburg, Ol'gino, ul. Pervomaiskaia, d. 2;
[4]V.A. Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology center. 197341, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Akkuratova, d. 2

Reduced motor activity and motor disorders that develop as a result of a stroke, leads to a decrease in motivation for the movement and the development of depressive disorders. These factors cause the communicative deficits, fear of activity, enhance motor deficit, reduce the motivation for rehabilitation. Complementing rehabilitation canis-therapy can reduce the activity of the fear, stress and severity of depressive disorders, stimulate locomotor activity and communication, motivation for rehabilitation. As a result of the inclusion in the program of rehabilitation canis-therapy patients significantly reduced the severity of depression HADS, improved mobility index Rivermid improved state of the modified scale of outcomes of rehabilitation and functional independence Rankin.

Key words: depression, stroke, post-stroke depression, stress, maladjustment, motor deficits, rehabilitation, communication disorders, dog assisted therapy, canis-therapy.

✉nimmaria@mail.ru

For citation: Maltseva M.N., Melnikova E.V., Shmonin A.A. Canis-therapy second stage of rehabilitation of patients after an ischemic stroke. Consilium Medicum. 2016; 18 (9):

Введение

Восстановление пациентов, получивших вследствие инсульта множественные двигательные нарушения, является серьезной проблемой реабилитации во всем мире. Современные технологии позволили существенно улучшить качество лечения и реабилитации, но самые эффективные технологии и препараты практически не могут повлиять на мотивацию пациента к восстановлению. Исследователи приходят к выводу, что личная мотивация является существенным фактором, влияющим на активизацию пациента и исход реабилитации [1]. Существуют данные о том, что существенную роль в развитии депрессии и потере мотивации у пациентов старше 67–70 лет играют именно двигательные нарушения и снижение двигательной активности [2]. В свою очередь, наличие депрессивного расстройства также снижает двигательную активность и может утяжелять двигательный дефицит [3]. Понимание того, что саногенетические процессы и процессы самомобилизации не могут полностью реализоваться без активного включения пациента в реабилитацию, вызвали рост интереса к мотивационным технологиям реабилитации. Одной из таких методик, предлагающей в качестве терапии для пациента целенаправленную деятельность, повышающую уровень мотивации к восстановлению и возврату к нормальной жизни, является канис-терапия, или реабилитация с использованием собаки-ассистента [4, 5].

Современная канис-терапия является междисциплинарной методикой нормализации жизни человека, нуждающегося в социальной, медицинской или психологической реабилитации. Она идеологически близка к эрготерапии, так как пациент вовлекается в деятельность, становящуюся для него терапией. Специфичность канис-терапии заключается в том, что в терапевтическую деятельность пациента вовлекает собака, специальным образом обученная для использования в реабилитации. Общение с собакой вызывает у пациента меньший стресс, чем коммуникация с персоналом и родственниками. Пациенты с депрессивными расстройствами зачастую согласны на коммуникацию исключительно с животным [6]. В этом случае собака становится адаптером в коммуникации. Канис-терапевт незаметно управляет собакой для стимуляции необходимых ему видов активности.

Гипотеза исследования заключалась в следующем: при существенном снижении мобильности пациента, перенесшего инсульт, происходит психологическая дискредитация необходимости движения. Пассивная двигательная активность в виде гимнастик или механотерапии не всегда приводит к активизации высшего психического механизма запуска двигательной активности – мотивации к движению. Движения пациента не направлены на самообслуживание и удовлетворение потребностей организма. Из-за того, что движения пациента длительное время не имеют для него явной пользы, они становятся бесцельными с точки зрения системы внутреннего подкрепления и нейрофизиологические системы мотивации к движению оказываются выключенными. Для восстановления мотивации к движению не-

Рис. 1. Результат оценки по модифицированной шкале Рэнкин после завершения реабилитации в обеих группах.

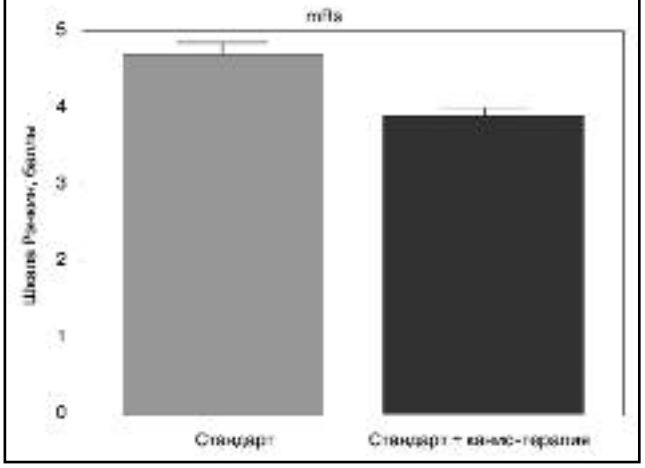


Рис. 2. Результат оценки по индексу мобильности Ривермид после завершения реабилитации в обеих группах.

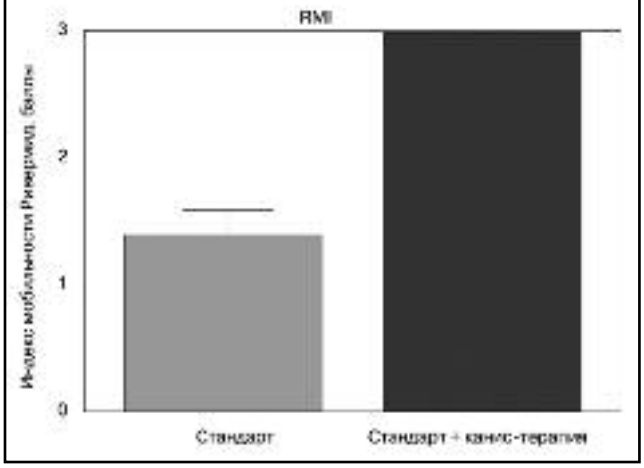
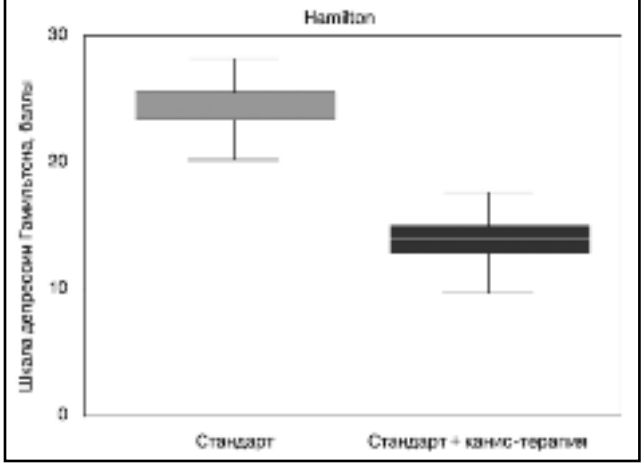


Рис. 3. Результат оценки по шкале депрессии Гамильтона после завершения реабилитации в обеих группах.



обходимо вовлечь пациента в осмысленную и приносящую удовлетворение деятельность таким образом, чтобы двигательная активность подкреплялась незамедлительно. Для решения этой задачи была выбрана канис-терапия, так как специально обученная собака способна моментально продемонстрировать одобрение и поддержку пациенту в ответ на малейшую активность. Животное выражает одобрение невербально – мимикой и позами, что оценивается пациентом как более достоверное и искреннее поощрение. Собака активно сигнализирует о том, что ей приятны и необходимы движения пациента. Таким образом, специалист канис-терапевт получает возможность стимулировать активность и поощрять увеличение ее интенсивности.

Материалы и методы

В исследование были включены 23 пациента, 12 в основную и 11 – в контрольную группу. Пациенты мужского и женского пола, возраст от 67 до 72 лет, перенесшие ишемический инсульт, получавшие лечение в соответствии с порядком оказания помощи при инсульте (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. №928н). После лечения и реабилитации в стационаре переведены на второй этап реабилитации в частное реабилитационное учреждение.

Все включенные в исследование пациенты не имеют когнитивных нарушений, речевых нарушений нет либо имеются незначительные, могут самостоятельно переворачиваться в кровати, способны садиться в кровати со спущенными ногами с помощью персонала. У пациентов парез нижних конечностей – 3 балла, в руках – от 3 до 4 баллов. У всех пациентов выявлена депрессия, отсутствует желание заниматься двигательной реабилитацией, сотрудничать с персоналом и врачами, принимать лечение, выполнять рекомендации специалистов по лечебной физкультуре. Все пациенты избегают общения, неохотно разговаривают, не просят о помощи, даже при необходимости физиологических отправлений, при фактической возможности (тазовые функции не нарушены или нарушены незначительно, своевременная помощь персонала доступна) использовать прикроватный туалет или коляску для перемещения в санитарную комнату пользуются подгузниками, предпочитают лежать в кровати. Пациенты не принимали антидепрессанты по причине личного отказа, поддержанного родственниками.

Все пациенты получали курс реабилитации в виде физиотерапевтических процедур, лечебной физкультуры, массажа, психотерапии и музыкотерапии. 12 пациентов группы исследования получали канис-терапию.

До начала курса была проведена оценка всех пациентов с использованием модифицированной шкалы исходов реабилитации и функциональной независимости Рэнкин, индекса мобильности Ривермид и шкалы депрессии Гамильтона. Исходно группы были сопоставимы по всем шкалам. По модифицированной шкале Рэнкин до исследования оценка составляла 5 (5; 5) баллов во обеих группах (p=1,0), по индексу мобильности Ривермид – 1 (1; 1) балл во обеих группах (p=1,0) и по шкале депрессии Гамильтона до исследования в группе пациентов, получающих стандартную реабилитацию – 28 (27; 29) баллов и в группе канис-терапии – 28 (28; 28,5) баллов (p=0,61). Данное значение по шкале депрессии Гамильтона соответствует тяжелой депрессии, которая присутствовала у пациентов до начала исследования в обеих группах.

Метод канис-терапии применялся в целях стимуляции двигательной и коммуникативной активности пациентов, снижения уровня стресса и повышения мотивации к комплексной реабилитации и сотрудничеству с медицинским персоналом.

Занятия канис-терапией проводились в несколько этапов, со следующей регулярностью: первые 10 дней курса через день, затем 20 дней 1 раз в 3 дня и далее 60 дней по 2 раза в неделю в фиксированные дни. Весь курс продолжался 3 мес (продолжительность была обусловлена регламентом учреждения). Продолжительность занятий варьировалась от 10 до 35 мин, с учетом необходимости не переутомить и не перенасытить пациентов эмоционально. Для канис-терапии использовались 8 собак разных пород и размеров, сертифицированных по ГОСТР 56384–2015 [7] и 8 обученных для данной программы вожатых. Собаки периодически сменялись, чтобы избежать излишней привязанности пациентов к определенным животным.

Первые 5 занятий проходили в режиме знакомства пациентов с собаками, вожатые показывали элементы развлека-

тельной дрессуры, рассказывали про собак, подводили животных погладить и предлагали угостить лакомством. Занятия проводились в палатах на 3 и 4 человека индивидуально-групповым методом. Во время второго посещения пациенты стали инициировать контакт с собаками и вожатыми, просили подвести животных ближе. На пятом посещении все пациенты попросили персонал посадить их в кровати, после чего программа визитов перешла на следующий этап.

На втором этапе все общение с собаками происходило в положении сидя. В целях восстановления коммуникативных навыков пациентам было предложено подзывать к себе собак и просить их принести разные предметы. Управление собаками происходило не в форме подачи команд, а в форме обращений следующего типа: «(Кличка), пожалуйста, подай (предмет)». В этом упражнении для поощрения собак использовались исключительно «приятные слова», например, «спасибо», «мне очень приятно» и т.п. В целях стимуляции двигательной активности пациентам были предложены игры с собаками, такие как: кидание игрушек (разнофактурных и разновесных), набрасывание колец на собаку, толкание легкого мяча ногой, подкидывание лакомства в пасть собаки. Каждое упражнение завершалось поглаживанием собаки и прижиманием собаки к ногам пациента для стимуляции тактильного контакта и расслабления пациентов. На третьем этапе пациентам давалось задание за свободные от посещения с собаками дни наломать черный хлеб и заготовить сухарики для угощения в целях наработки перспективных позитивных ожиданий. Также давалось задание плести из толстых цветных веревочек игрушки для собак (при помощи ухаживающего персонала) в целях улучшения функций руки. На этом этапе пациенты при их полном согласии перемещались на время канис-терапии в холл, занятия стали проводиться со всей группой одновременно, пациенты объединялись в мини-группы для совместного выполнения заданий. На третьем этапе были введены упражнения на социальное взаимодействие: совместное выполнение распределенных обязанностей, без которых выполнение упражнения невозможно, например двое удерживают обруч для прыжка собаки, третий держит контейнер с лакомством. Также были добавлены повседневные навыки: наливание воды из бутылки, расчесывание, застегивание простых застежек типа «липучка», «кнопка» и «крючок». Легендой этого этапа стала «необходимость обучить молодых собак для выступлений на детских праздниках». Пациентам систематически предъявлялись фотографии их «учеников», выступающих на праздниках в детских домах. Это дало возможность расширить социальную сферу пациентов во внешний мир и повысить их самооценку, так как они получили социальную роль людей, помогающих другим. Последние 6 занятий проводились на улице, в ходе занятий пациенты прогуливали собак, перемещаясь в креслах-колясках.

Результаты

В процессе занятий были отмечены следующие изменения. Пациенты стали активно обращаться к персоналу за помощью, предпочитать сидячую позу и перемещение в коляске лежанию в постели. На втором этапе занятий все пациенты стали пользоваться прикроватными туалетами при помощи персонала. В середине этого этапа пациенты стали сотрудничать со специалистами по лечебной физкультуре (ранее помощь принималась в пассивной форме). На третьем этапе 5 пациентов стали просить перемещать их в санитарную комнату, все пациенты стали умываться и чистить зубы самостоятельно, в положении сидя, при незначительной помощи персонала. Последние 3 нед курса с активного согласия пациентов занятия проводили на улице.

При оценке по модифицированной шкале Рэнкин (рис. 1) в группе пациентов, получающих стандартную реабилитацию вместе с канис-терапией, отмечено значимое снижение функциональной зависимости до 4 (4; 4) баллов по сравнению с группой стандартной терапии – 5 (4; 5) баллов (p=0,0013). При оценке по индексу мобильности Ривермид (рис. 2) в группе пациентов, получающих стандартную реабилитацию вместе с канис-терапией, отмечено значимое увеличение мобильности пациента – 3 (3; 3) балла по сравнению с группой стандартной терапии – 1 (1; 2) балл (p=0,000001). При оценке уровня эмоционально-аффективных расстройств по шкале депрессии Гамильтона (рис. 3) в группе пациентов, получающих стандартную реабилитацию вместе с канис-терапией, отмечено значимое снижение уровня депрессии – 11 (10; 12) баллов по сравнению с группой стандартной терапии – 23 (23; 25) балла (p=0,000001). Так уровень депрессивного расстройства, оцененного по шкале Гамильтона, снизился в группе пациентов, получающих канис-терапию, до уровня легкого депрессивного расстройства, а в группе только стандартной реабилитации остался на высоком уровне.

Заключение

Канис-терапия является одной из разновидностей мотивационной реабилитации и может быть использована для реабилитации пациентов с двигательными расстройствами и снижением мотивации, развившимся после инсульта. Основные эффекты канис-терапии связаны с влиянием на эмоциональную сферу, снижение проявлений депрессии и выстраиванием новой мотивационной стратегии. Успешная канис-терапия возможна только при корректной подготовке собак-терапевтов по ГОСТ и эффективном обучении реабилитологов и вожатых, которые работают с собакой, специфичным технологиям канис-терапии.

Литература/References

1. Poltawski L, Boddy K, Forster A et al. Motivators for uptake and maintenance of exercise: perceptions of long-term stroke survivors and implications for design of exercise programmes. Disabil Rehabil 2015; 37 (9): 795–801. doi: 10.3109/09638288.2014.946154. Epub 2014 Aug 1.
2. Miakotnykh VS, Miakotnykh KV, Lespukh NI, Borovkova TA. Depressive disorders in elderly and senile patients in the period of rehabilitation after acute ischemic stroke. Adv Gerontol 2012; 25 (3): 433–41.
3. Chen C, Leys D, Esquenazi A. The interaction between neuropsychological and motor deficits in patients after stroke. Neurology 2013; 80 (Suppl. 2): S27–34. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182762569.
4. Rubenstein DA, Debboun M, Burton R. Canine-assisted therapy in military medicine. Perspectives: commander's introduction. US Army Med Dep J 2012: 1–4.
5. Мальцева М.Н., Мельникова Е.В., Шмонин А.А. и др. Простое слепое исследование эффективности канис-терапии в реабилитации пациентов в отсроченном периоде ишемического инсульта. Вестн. восстановительной медицины. 2013; 6: 70–3. / [in Russian]
6. Мальцева М.Н., Мельникова Е.В.., Шмонин А.А и др. Канис-терапия в реабилитации мужчин, перенесших ишемический инсульт с постинсультной депрессией. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2014; 8: 338–9. / Mal'tseva M.N., Mel'nikova E.V.., Shmonin A.A i dr. Kanis-terapiia v reabilitatsii muzhchin, perenesshikh ishemicheskii insul't s postinsul'tnoi depressiei. Zhurn. nevrologii i psikhiatrii im. S.S.Korsakova. 2014; 8: 338–9. [in Russian]
7. Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 56384–2015. Федеральное агентство по техническому регулированию и метрологии. Подготовка и аттестация собак для реабилитации инвалидов. Общие требования. / Natsional'nyi standart RF GOST R 56384–2015. Federal'noe agentstvo po tekhnicheskomu regulirovaniiu i metrologii. Podgotovka i attestatsiia sobak dlia reabilitatsii invalidov. Obshchie trebovaniia. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мальцева Мария Николаевна – канд. тех. наук, д-р вет. наук, доц. каф. психологии и педагогики ФПО ГБОУ ВПО Первый СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, психолог неврологического отд-ния для больных с ОНМК ГБУЗ Городская больница №26, дир. АНО СПРКТ. E-mail: nimmaria@mail.ru

Мельникова Елена Валентиновна – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии и нейрохирургии, каф. физических методов лечения и спортивной медицины ГБОУ ВПО Первый СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, зам. глав. врача – рук. регионального сосудистого центра ФГБУ СЗФМИЦ им. В.А.Алмазова. E-mail: melnikovae2002@mail.ru

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

Ангиопротекторное действие импульсных токов у больных сахарным диабетом, перенесших инсульт

С.Н.Смирнова[1], Н.Н.Лазаренко[✉1,2], О.В.Трунова[1], М.В.Супова[1], Е.В.Филатова[1], И.А.Панкова[2], А.Е.Смирнов[2], М.Ю.Герасименко[3]

[1]ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского. 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2;
[2]ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов. 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6;
[3]ФГБУ Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии Минздрава России. 121099, Россия, Москва, ул. Новый Арбат, д. 32

В работе рассматриваются вопросы реабилитации больных сахарным диабетом типа 2, перенесших инсульт, имеющих изменение церебрального транскапиллярного обмена и двигательные нарушения. В лечении данных пациентов был использован комплекс, включающий лекарственную терапию и многоканальную электростимуляцию биполярно-импульсными токами, который привел к выраженному положительному клиническому эффекту и сопровождался восстановлением двигательной активности больных на фоне улучшения транскапиллярного обмена с нормализацией межполушарной асимметрии.
Ключевые слова: сахарный диабет, инсульт, импульсные токи, реабилитация.
✉lazarenko.nina@yandex.ru
Для цитирования: Смирнова С.Н., Лазаренко Н.Н., Трунова О.В. Ангиопротекторное действие импульсных токов у больных сахарным диабетом, перенесших инсульт. Consilium Medicum. 2016; 18 (9):

Angioprotective effect of pulsed currentsin patients with diabetes, stroke

S.N.Smirnova[1], N.N.Lazarenko[✉1,2], O.V.Trunova[1], M.V.Supova[1], E.V.Filatova[1], I.A.Pankova[2], A.E.Smirnov[2], M.Yu.Gerasimenko[3]

[1]M.F.Vladimirskiy Moscow regional research clinical institute. 129110, Russian Federation, Moscow, ul. Shchepkina, d. 61/2;
[2]People's Friendship University of Russia. 117198, Russian Federation, Moscow, ul. Miklukho-Maklaya, d. 6;
[3]??????????? 121099, Russian Federation, Moscow, ul. Novyi Arbat, d. 32

The paper deals with the rehabilitation of patients with type 2 diabetes, stroke, having a changing transcapillary cerebral metabolism and movement disorders. The treatment of these patients has been used complex, including drug therapy and multi-bipolar electrical pulse currents, which led to a marked clinical benefit, as well as accompanied by the restoration of motor activity of patients with the improvement transcapillary sharing and normalization of interhemispheric asymmetry.
Key words: diabetes, stroke, pulse currents, rehabilitation.
✉lazarenko.nina@yandex.ru
For citation: Smirnova S.N., Lazarenko N.N., Trunova O.V. Angioprotective effect of pulsed currentsin patients with diabetes, stroke. Consilium Medicum. 2016; 18 (9):

Актуальность

Большая распространенность, тяжесть последствий и высокая смертность от сосудистых заболеваний головного мозга обусловливают актуальность изучения и реабилитации больных, страдающих данной патологией. Значительную долю в структуре цереброваскулярных болезней (ЦВБ) составляют инсульты. Так, по данным статистики, число умерших от всех причин в Российской Федерации в 2010 г. составляло 2028,5 (тысяч человек), а в 2014 г. – 1878,0 (тысяч человек). В эти же годы от ЦВБ число умерших составляло 372,2 и 295,6 (тысяч человек), что на 100 тыс. населения было равно соответственно – 260,6 и 205,5, при этом коэффициент смертности населения в трудоспособном возрасте – 39,2 и 32,6. Некоторое снижение данных показателей к 2014 г. отражало общую мировую тенденцию к снижению заболеваемости ЦВБ. Так, в странах Западной Европы, США, Японии за последние 15 лет смертность от инсультов удалось снизить на 50% [1–3]. Эту положительную динамику связывают, в том числе, с использованием новых высокотехнологичных методов в реабилитации и математических систем для диагностики. При этом важной остается разработка новых методов лечения, способствующих восстановлению двигательной активности больных [4–8].

Цель – исследование эффективности многоканальной электростимуляции биполярно-импульсными токами (МЭС БТИ) в комплексном лечении больных сахарным диабетом (СД) типа 2, перенесших инсульт.

Материал и методы

Наблюдались больные СД типа 2, перенесшие ишемический инсульт давностью 8–12 мес, гемипарез отмечался у 72% пациентов, но все они могли самостоятельно передвигаться. Средний возраст составил 64,5±2,3 года; 1-я группа (контрольная, n=30) получала лекарственную терапию; 2-я (основная, n=70) – дополнительно МЭС БТИ от аппарата «Миомодель-10». Помимо необходимых методов обследования изучались транскапиллярный обмен в области головного мозга по показателю F (норма 0,28±0,02 Ом/с) и его асимметрия по индексу А (норма не более 15%) при РЭГ-исследовании от аппарата РЕОДИН-504, а также Шкала оценки двигательной активности у пожилых по M.Tinnetti, где уровень общей двигательной активности пациента: от 0 до 20 – значительно выраженная степень нарушений; от 21 до 33 – умеренная; от 34 до 38 – легкая; 39–40 баллов – норма.

Проводился регрессионный анализ, где n – число наблюдений, M±m – среднеарифметическое значение показателя и его средняя ошибка; R^2-величина достоверности аппроксимации, изучались F-критерий и t-критерий Стьюдента, при этом $p<0,05$ – достоверность изменений между показателями у больных до лечения и нормой; $p<0,05^*$ – достоверность изменений между показателями у больных до и после лечения.

Результаты и их обсуждение

Гетерогенность ишемических инсультов подтверждалась и при анализе патологии у данной группы. Известно, что на состояние ЦВБ оказывают влияние многочисленные факторы риска, основными из которых у данных больных являлись атеросклероз (68%) и артериальная гипертензия (43%). При этом СД может осложниться развитием нарушения мозгового крово-

обращения независимо от наличия других факторов риска. Например, в США инсульт является третьей по частоте причиной смерти и нетрудоспособности при наличии СД [9–13].

Известно, что для достижения положительного реабилитационного эффекта необходима стабилизация показателей гомеостаза, в том числе церебральной гемоциркуляции. Однако, по мнению ряда исследователей, показатели, например центральной гемодинамики, зачастую не могут отразить реальное состояние периферического кровообращения и нередко ухудшаются лишь тогда, когда уже наступают необратимые изменения микроциркуляции. Расстройства микроциркуляции при патологии предшествуют и сохраняются дольше клинических проявлений и часто определяют глубину данной патологии [14–16]. В связи с этим в настоящее время перспективными являются методы, позволяющие производить неинвазивные измерения различных показателей микроциркуляции. К таким методам можно отнести измерение транскапиллярного обмена. Так, до начала лечения показатель F был равен на интактном полушарии 0,06±0,01 Ом/с (p<0,05) и на стороне поражения – 0,04±0,01 Ом/с (p<0,05), что косвенно могло свидетельствовать о нарушении регионарной оксигенации головного мозга с обеих сторон, но более выраженно этот процесс проходил на стороне поражения. При этом асимметрия между этими показателями составляла 48,4±2,5%. Считается, что увеличение функциональной межполушарной асимметрии мозга может свидетельствовать об изменении иммунных и энергетических процессов при патологии у больных [17, 18].

Оценка по шкале Tinnetti до начала лечения соответствовала умеренной степени выраженности нарушений ходьбы и равновесия: в 1-й группе – 26,4±1,4 балла; во 2-й – 26,8±1,2.

После курса комплексного лечения у больных во 2-й группе уменьшились общемозговая симптоматика и жалобы. Показатель F на стороне поражения улучшился до 0,06±0,02, а на интактной стороне – до 0,08±0,02 (p<0,05*), индекс А увеличился на 73,4±1,5% (p<0,05*). В течение 4–6 мес F на стороне поражения вырос на 21,0±2,3%, на интактной – на 23,7±2,1%, а их асимметрия достоверно уменьшилась. Нарушения ходьбы и равновесия в этой же группе достигли 33,8±2,2 балла. К 9 мес эти показатели начали несколько ухудшаться. У больных же в 1-й группе столь значительных положительных достоверных результатов отмечено не было.

При изучении степенных трендов показателя F и А у больных во 2-й группе четко отмечалась тенденция этих трендов в стремлении к своим нормальным значениям (R2=0,7531; R2=0,6482 и R2=0,6314 соответственно; p<0,05). При этом у больных во 2-й группе можно было дать для этих показателей положительный прогноз на два будущих периода по сравнению с таковым у больных в 1-й группе (R^2=0,8324; R^2=0,5112 и R^2=0,6022 соответственно; p<0,05).

Выводы

Комплексная терапия, включающая лекарственные средства и многоканальную электростимуляцию биполярно-импульсными токами, у больных во 2-й группе способствовала улучшению церебрального транскапиллярного обмена на фоне уменьшения межполушарной асимметрии.

В результате на фоне улучшения доставки клеткам кислорода энергетических и пластических субстратов, а также дренажа межклеточного пространства от токсических продуктов улучшились и двигательные функции у больных во 2-й группе.

У больных в 1-й группе улучшение оказалось менее выраженным и менее продолжительным.

Литература/References

1. Здравоохранение в России, 2015. Сб. ст. М.: Росстат, 2015; с. 174. / Zdravookhranenie v Rossii, 2015. Sb. st. M.: Rosstat, 2015; s. 174. [in Russian]
2. Инсульт. Руководство для врачей. Под ред. Л.В.Стаховской, С.В.Котова. М.: Медицинское информационное агентство, 2013; с. 400. / Insul't. Rukovodstvo dlia vrachei. Pod red. L.V.Stakhovskoi, S.V.Kotova. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2013; s. 400. [in Russian]
3. Плотникова О.В., Мавликаева Ю.А. Анализ инвалидности взрослого населения Пермского края вследствие инсульта. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2014; 2: 17–9. / Plotnikova O.V., Mavlikaeva Iu.A. Analiz invalidnosti vzroslogo naseleniia Permskogo kraia vsledstvie insul'ta. Problemy sotsial'noi gigieny, zdravookhraneniia i istorii meditsiny. 2014; 2: 17–9. [in Russian]
4. Васильев П.В., Шишкин А.Н., Ерофеев Н.П. и др. Неинвазивная оценка микроциркуляции у пациентов с поздними осложнениями сахарного диабета 2-го типа. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2015; 4 (56): 28–33. / Vasil'ev P.V., Shishkin A.N., Erofeev N.P. i dr. Neinvazivnaia otsenka mikrotsirkuliatsii u patsientov s pozdnimi oslozhneniiami sakharnogo diabeta 2-go tipa. Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkuliatsiia. 2015; 4 (56): 28–33. [in Russian]
5. Горшков А.Ю., Гуманова Н.Г., Бойцов С.А. Темнопольная микроскопия в изучении эндотелиального гликокаликса: первый российский опыт; воспроизводимость метода. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2016; 1 (57): 33–41. / Gorshkov A.Iu., Gumanova N.G., Boitsov S.A. Temnopol'naia mikroskopiia v izuchenii endotelial'nogo glikokaliksa: pervyi rossiiskii opyt; vosproizvodimost' metoda. Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkuliatsiia. 2016; 1 (57): 33–41. [in Russian]
6. Лазаренко Н.Н., Супова М.В., Ларионов К.С. и др. Стимуляция лимфопоэза под воздействием биполярно-импульсных токов. Материалы VI Междунар. Конгресса «Санаторно-курортное оздоровительное лечение и реабилитация больных социально значимыми заболеваниями». Сочи, 2014, 7–10 октября; с. 115–8. / Lazarenko N.N., Supova M.V., Larionov K.S. i dr. Stimuliatsiia limfopoeza pod vozdeistviem bipoliarno-impul'snykh tokov. Materialy VI Mezhdunar. Kongressa «Sanatorno-kurortnoe ozdorovitel'noe lechenie i reabilitatsiia bol'nykh sotsial'no znachimymi zabolevaniiami». Sochi, 2014, 7–10 oktiabria; s. 115–8. [in Russian]
7. Лазаренко Н.Н., Герасименко М.Ю., Котов С.В. и др. Способ лечения парезов и параличей (Патент №2445990). Бюл. Роспатента. 2012; 9: 8. / Lazarenko N.N., Gerasimenko M.Iu., Kotov S.V. i dr. Sposob lecheniia parezov i paralichei (Patent №2445990). Biul. Rospatenta. 2012; 9: 8. [in Russian]
8. Шабрыкина Н.С. Применение математической модели микроциркуляторных процессов для диагностики функциональных расстройств микроциркуляции. Рос. журн. биомеханики. 2007; 2 (11): 9–14. / Shabrykina N.S. Primenenie matematicheskoi modeli mikrotsirkuliatornykh protsessov dlia diagnostiki funktsional'nykh rasstroistv mikrotsirkuliatsii. Ros. zhurn. biomekhaniki. 2007; 2 (11): 9–14. [in Russian]
9. Jaume P, Victoria JVP, Guanghong J et al. Role of Perivascular Adipose Tissue on Vascular Reactive Oxygen Species in Type 2 Diabetes: A Give-and-Take Relationship. Diabetes 2015; 1904–6; doi: 10.2337/db15-0096.
10. Котова О.В. Профилактика инсультов: неучтенные возможности. Рус. мед. журн. 2012; 10 (20): 514–5. / Kotova O.V. Profilaktika insul'tov: neuchtennye vozmozhnosti. Rus. med. zhurn. 2012; 10 (20): 514–5. [in Russian]
11. Скворцова В.И., Иванова Г.Е., Стаховская Л.В. Возможности расширения реабилитационного потенциала больных с церебральным инсультом. Рус. мед. журн. 2011; 9. http://cyberleninka.ru/article/n/vozmozhnosti-rasshireniya-reabilitatsionnogo-potentsiala-bolnyh-s-tserebralnym-insultom / Skvortsova V.I., Ivanova G.E., Stakhovskaia L.V. Vozmozhnosti rasshireniia reabilitatsionnogo potentsiala bol'nykh s tserebral'nym insul'tom. Rus. med. zhurn. 2011; 9. http://cyberleninka.ru/article/n/vozmozhnosti-rasshireniya-reabilitatsionnogo-potentsiala-bolnyh-s-tserebralnym-insultom [in Russian]
12. Мохорт Т.В. Цереброваскулярная патология при сахарном диабете. Мед. новости. 2011; 6: 15–8. / Mokhort T.V. Tserebrovaskuliarnaia patologiia pri sakharnom diabete. Med. novosti. 2011; 6: 15–8. [in Russian]
13. Шишкова В.Н.,Зотова Л.И., Шкловский В.М. Инсульт у пациентов с сахарным диабетом. Поликлиника. 2014; 4 (2): 34–7. / Shishkova V.N.,Zotova L.I., Shklovskii V.M. Insul't u patsientov s sakharnym diabetom. Poliklinika. 2014; 4 (2): 34–7. [in Russian]
14. Dubiel M, Krolczyk J, Gasowsk J et al. Skin microcirculation and echocardiographic and biochemical indices of left ventricular dysfunction in non-diabetic patients with heart failure. J Cardiol 2011; 3 (18): 270–6.
15. Горбачев В.И., Лихолетова Н.В., Горбачев С.В. Динамика внутричерепного, среднего артериального и церебрального перфузионного давления при изменении

положения головы у больных с нетравматическими внутричерепными кровоизлияниями. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2016; 1 (57): 27–32. / Gorbachev V.I., Likholetova N.V., Gorbachev S.V. Dinamika vnutricherepnogo, srednego arterial'nogo i tserebral'nogo perfuzionnogo davleniia pri izmenenii polozheniia golovy u bol'nykh s netravmaticheskimi vnutricherepnymi krovoizliianiiami. Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkuliatsiia. 2016; 1 (57): 27–32. [in Russian]

16. Белоскокова С.Г., Самойленко А.В., Миняева Н.А. и др. Допплерографическая оценка церебральной гемодинамики у больных в отдаленном периоде инсульта. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2005; 2 (14): 60–5. / Beloskokova S.G., Samoilenko A.V., Miniaeva N.A. i dr. Dopplerograficheskaia otsenka tserebral'noi gemodinamiki u bol'nykh v otdalennom periode insul'ta. Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkuliatsiia. 2005; 2 (14): 60–5. [in Russian]
17. Craig AD. Forebrain emotional asymmetry: a neuro anatomical basis? TREND Sin Cognitive Sci 2005; 9 (12): 566–71.
18. Черемушникова И.И. Комплексное исследование адаптации к социальному стрессу лиц с различными типами функциональной асимметрии мозга. Асимметрия. 2015; 9 (3): 31–64. / Cheremushnikova I.I. Kompleksnoe issledovanie adaptatsii k sotsial'nomu stressu lits s razlichnymi tipami funktsional'noi asimmetrii mozga. Asimmetriia. 2015; 9 (3): 31–64. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Смирнова Светлана Николаевна – канд. мед. наук, доц. ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского
Лазаренко Нина Николаевна – канд. мед. наук, ассистент ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского
Трунова Ольга Викторовна – канд. мед. наук, доц. ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского
Супова Марина Валентиновна – канд. мед. наук, доц. ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского
Филатова Елена Владимировна – д-р мед. наук, проф. ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского
Панкова Ирина Анатольевна – канд. мед. наук, доц. фак-та повышения квалификации медицинских работников ФГАОУ ВО РУДН
Смирнов Александр Евгеньевич – преподаватель фак-та повышения квалификации медицинских работников ФГАОУ ВО РУДН
Герасименко Марина Юрьевна – д-р мед. наук, проф., дир. ФГБУ РНЦ МРиК

Динамика восстановления функции плечевого сустава у больных в остром периоде церебрального инсульта

С.Н.Кауркин[1]✉, Д.В.Скворцов[1,2], Г.Е.Иванова[2]

[1]ФГБУ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России. 115682, Россия, Москва, Ореховый б-р., д. 28;
[2]ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России. 17997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Введение. Нарушение функции плечевого сустава – одно из распространенных патологических состояний, которые существенно ограничивает возможность пациента к самообслуживанию.
Организация исследования. Обследовано три группы: 20 здоровых, 50 больных с церебральным инсультом, сопровождающимся парезом верхней конечности, из них 25 проходили традиционное лечение и 25 – такой же курс добавления тренировок с биологической обратной связью (БОС) для движений в плечевом суставе. Проведено исследование кинематики движений в плечевых суставах в сочетании с электромиографической (ЭМГ) регистрацией на 3–4 и 21-й день.
Результаты и заключение. Обнаружено, что обе группы больных имеют снижение амплитуд движений в плечевом суставе паретичной стороны, с сохранением в норме временной цикличности движения. Отчасти снижаются амплитуды движений и на здоровой стороне. В отличие от кинематики основные действующие мышцы на стороне поражения характеризуются не только уменьшением амплитуды ЭМГ, но и более поздним максимумом активности. Обнаружен феномен аномальной, двухфазовой активности мышц на стороне пареза.
По окончании лечения амплитуды движений в пораженном плечевом суставе возрастают, но остаются достоверно меньше таковых в норме. Величина запаздывания максимума ЭМГ-активности уменьшается. Снижается также количество аномальных вариантов ЭМГ-активности. Уменьшение таких вариантов больше в группе, получающей БОС-тренировки.
Предложенная методика исследования функции плечевых суставов является чувствительной и в отличие от клинических шкал позволяет определить количественно и качественно функциональную динамику.
Ключевые слова: церебральный инсульт, гемипарез, плечевой сустав, кинематика, биологическая обратная связь.
✉kaurkins@bk.ru
Для цитирования: Кауркин С.Н., Скворцов Д.В., Иванова Г.Е. Динамика восстановления функции плечевого сустава у больных в остром периоде церебрального инсульта. Consilium Medicum. 2016; 18 (9):

Function recovery of the shoulder joint of patients in the acute stroke

S.N.Kaurkin[1]✉, D.V.Skvortsov[1,2], G.E.Ivanova[2]

[1]Federal Research Center for Specialized Types of Medical Assistance and Medical Technologies of FMBA of Russia. 115682, Russian Federation, Moscow, Orekhovyi b-r., d. 28;
[2]N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

Introduction. Impaired function of the shoulder joint is one of the most common medical conditions that significantly limit the ability of the patient to self-service as a result of stroke.
Organization of the study. The study involved three groups: 20 healthy, 50 patients with cerebral stroke with hemiparesis of the upper extremity, of which 25 got standard treatment and 25 had additional course of training with biofeedback for movement in the shoulder joint. A study of the kinematics of movements in the shoulder joints in combination with electromyography (EMG) recording were made on the 3–4th day and 21-th day.
Results and conclusion. It was found that both groups of patients have a decrease in range of motion in the shoulder joint paretic hand, and support normal cyclical movement of time. A part of patients shown reduced range of motion not only on affected, but also on the healthy side. In contrast to the kinematics basic acting muscles on the affected side are characterized not only a decrease in EMG-amplitude, but also the later peak activity. Parts of patient were shown the phenomenon of anomalous, two-phase activity of muscles on the side of paresis.
After treatment, ranges of motion in the affected shoulder joint are increasing, but remain significantly lower than those in normal. The magnitude of the EMG-activity of the maximum delay is reduced. The numbers of abnormal variants of EMG-activity were coming to be less after treatment. The group receiving biofeedback training demonstrated better functional result.
The proposed method of investigation function of the shoulder joint is more sensitive compare to clinical scales to determine quantitatively and qualitatively the functional dynamics.
Key words: stroke, hemiparesis, shoulder joint, kinematics, biofeedback.
✉kaurkins@bk.ru
For citations: Kaurkin S.N., Skvortsov D.V., Ivanova G.E. Function recovery of the shoulder joint of patients in the acute stroke. Consilium Medicum. 2016; 18 (9):

Введение

Инсульт является ведущей причиной инвалидизации, длительной нетрудоспособности и смертности среди взрослого населения. В 2010 г. во всем мире распространенность инсульта составила 33 млн человек, из них 16,9 млн получили первичное нарушение мозгового кровообращения (НМК) [12]. Данные по заболеваемости и смертности от инсульта в Российской Федерации – одни из наиболее высоких в мире. Около 500 тыс. человек ежегодно переносят один из вариантов инсульта; 200 тыс. ежегодно погибают; 80% больных с последствиями НМК остаются инвалидами [1, 2]. Основными проявлениями инсульта становятся двигательные нарушения туловища и конечностей – гемиплегия или гемипарез. Потеря или частичная утрата функции верхней конечности представляет собой одно из наиболее тяжелых последствий инсульта. Эти нарушения затрудняют процесс самообслуживания, приводят к стойкой утрате трудоспособности, изменяют качество жизни пациента, а также влияют на психологическое и эмоциональное состояние [19, 29]. Восстановление верхней конечности у больных с выраженной и грубой степенью пареза достигается лишь у 40% за первые 6 мес [17], а с умеренной и легкой степенью – у 71% [21].

НМК проявляются патологическими синкинезиями и изменениями со стороны содружественных движений или их комплексов, направленных на совместное решение определенной двигательной задачи (или синергии). Данные синергии развиваются за счет дисфункции пораженных мышц. Эти нарушения приводят к снижению использования мышцы и ее атрофии [5].Оценка двигательной функции верхней конечности проводится с помощью субъективной оценки по шкалам. Чаще всего используют

Таблица 1. Группы пациентов

Параметр	Возраст (среднее значение в годах)	Число			Левая средняя мозговая артерия	Правая средняя мозговая артерия
		всего	мужчин	женщин		
1-я группа	63,6	25	12	13	10	15
2-я группа	60,4	25	16	9	12	13

Таблица 2. Результаты исследования (даны средние значения)

Движение	Время	Норма		1-я группа				2-я группа			
				пораженная		здоровая		пораженная		здоровая	
		A	T%	A	T%	A	T%	A	T%	A	T%
Сгибание	До	80	54	56*	54	73*	50	43* **	52	78	50
	После			59*	54	76	50	52* **	50	79	50
Отведение	До	86	47	60* **	47	84	48	54* **	54	83	50*
	После			63* **	48	48	84	57* **	54	80*	49
Ротация	До	56	52	37* **	50	47*	56	34*	47* **	5**2*	51
	После			41* **	49	51*	51	35*	48*	51* **	50
ЭМГ Сгиб.	До	295	48	230* **	59* **	284	50	209*	58*	291	51
	После			236* **	55* ** ***	288	49	229*	53	311	51
ЭМГ Отв.	До	330	48	259*	60*	329	49	245* **	56***	304	50
	После			262*	55****	334	50	253* **	53***	310	48

Примечание.*Достоверно от нормы; **достоверно от здоровой стороны; ***достоверно от такого же до лечения.

стандартные тесты: шкалу комитета медицинских исследований или 6-балльную шкалу оценки мышечной силы, шкалу спастичности Ашфорта, шкалу Бартел и индекс активности Ривермид. Гораздо реже используют шкалы: индекс Мотрисайти, шкалу Фугл-Майер [9], тест ARAT. Шкалы не обладают достаточной чувствительностью для обнаружения и оценки постепенного прогресса мышц и координации движений в процессе реабилитации [25]. Недостатком многих традиционных используемых методов клинической практики является то, что они сообщают, может ли человек выполнить определенную задачу (например, поднять стакан и пить из него), но не позволяют определить, за счет каких ресурсов и как выполняется движение, каковы его функциональные характеристики [8]. Это может повлиять на реальную оценку эффективности восстановительных мероприятий и выбор индивидуальной программы реабилитации. Исследования показали, что каждодневные индивидуальные тренировки улучшают подвижность и функциональность пациентов и являются ведущим методом лечения [11]. Основными методами восстановления функции верхней конечности после инсульта являются физические упражнения: методика онтогенетической кинезотерапии («Баланс»), PNF-концепция, Bobath therapy [16] и методы БОС [23].

Для качественной оценки существуют инструментальные методы. Важным диагностическим исследованием является электромиография (ЭМГ), позволяющая получать информацию об иннервации мышц, изучать их функциональное состояние при разных патологических изменениях или в результате проводимого ими физиологического действия, координацию движений, выработку двигательного навыка при различных видах работы и спортивных упражнениях, перестройку работы поврежденных мышц и их утомление [4]. Исследование кинематики движения позволяет комплексно и разносторонне оценить пространственные характеристики каждого движения в трех плоскостях [6, 26]. В последние годы для анализа движений и движений в плечевых суставах также активно применяются бесплатформенные инерционные сенсоры, которые позволяют получать корректные данные [7].

До сих пор не существует единых стандартизированных протоколов для анализа движения в крупных суставах верхней конечности и прежде всего в плечевом суставе, несмотря на тот факт, что функциональные движения верхними конечностями имеют важное значение для пациентов с острым НМК (ОНМК) [14, 20]. В зависимости от поставленных исследователями задач в литературе чаще встречаются отдельные исследования кинематики [18, 27, 28] и функциональной ЭМГ [3, 4, 15] у больных в острый период церебрального инсульта.

Методы тренировки с биологической обратной связью (БОС) пациентов после перенесенного церебрального инсульта в последние годы стали активно применяться в ранние сроки [13, 22]. Их возможности и сама методика БОС-тренировки остаются в зоне активных дискуссий.

Данная работа посвящена исследованию движений в плечевых суставах у больных после инсульта в остром периоде.

Материалы и методы

Исследование проводилось на 20 здоровых испытуемых – 7 женщин, 13 мужчин, средний возраст – 52 года. Данная возрастная категория соответствует среднему возрасту пациентов, перенесших ОНМК. Обследуемые не имели в анамнезе травм и заболеваний опорно-двигательного аппарата, жалоб и противопоказаний на момент исследования. Общая характеристика групп больных представлена в табл. 1.

Обеим группам проводилась оценка по шкалам Motricity Index (MI) и Ashfort Scale (AS) до начала лечения и после его окончания.

В обеих группах проводились занятия лечебной физкультурой (ЛФК) со 2–3-го дня с момента инсульта до 21 дня. Всего проводилось 15 занятий. Вторая группа кроме этого получала еще и БОС-тренировку движений в плечевом суставе на стороне пареза. В среднем больные 2-й группы получали 10 занятий. Исследование движений в плечевых суставах выполняли на 3–5-й день и по окончании курса на 21-й день.

Испытуемые перед исследованием инструктировались по последовательности диагностики. Обследуемым в процессе исследования предлагалось выполнять движения сгибания/разгибания, отведения/приведения, до 90°, и наружную/внутреннюю ротацию обеими верхними конеч-

Рис. 1. Обследуемый с фиксированными сенсорами и электродами.



ностями в плечевых суставах в сагиттальной, фронтальной и поперечной плоскостях соответственно. Ротация верхней конечности по отношению к продольной оси может происходить при любом положении плечевого сустава. Мы используем произвольную ротацию в суставе с тремя осями и тремя степенями свободы. Эту ротацию обычно отсчитывают от нейтрального положения, при котором рука свободно свисает вдоль туловища – положение нулевой ротации. Для измерения амплитуды ротационных движений сгибаем руку в локтевом суставе на 90°, чтобы предплечье лежало в сагиттальной плоскости. Пациентам с парезом верхней конечности сложно выполнять отведение или сгибание в плечевом суставе, поэтому ротацию исследовали в исходном положении верхней конечности.

Движения выполнялись по следующей схеме: одновременно двумя руками сгибание, отведение и ротации в положении сидя (голова установлена по средней линии, с открытыми глазами). Каждое упражнение выполнялось 2 раза. Движение проводилось свободно, без дополнительных указаний в соответствии с первичной инструкцией.

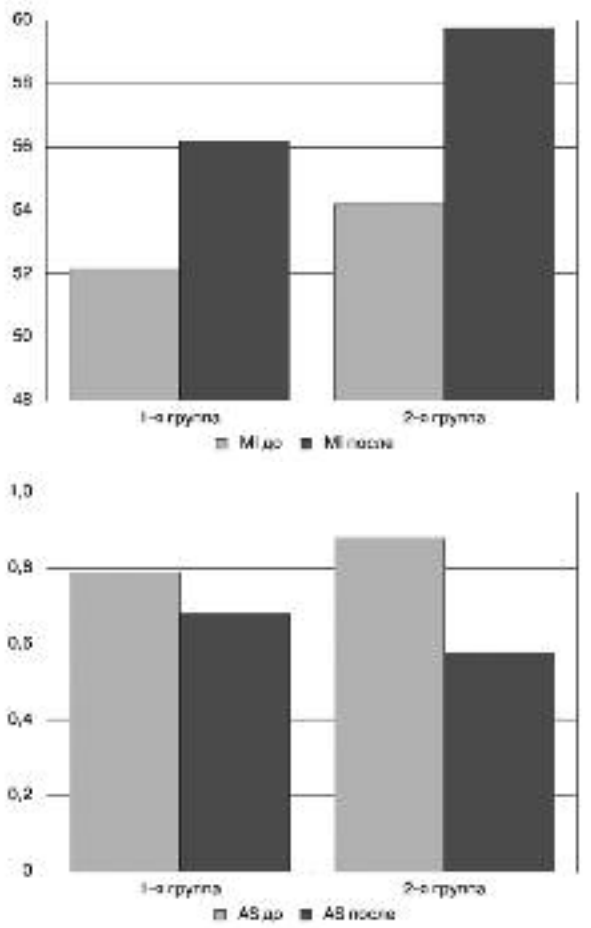
Исследование кинематики: для регистрации движений в плечевых суставах и ЭМГ использовались бесплатформенные инерционные сенсоры. Сенсоры устанавливались посредством эластичных манжет на плече и грудине (рис. 1).

На каждое движение в программном пакете строилась индивидуальная гониограмма. На графике отмечались максимальная амплитуда «А» в градусах и ее время достижения «Т%» в процентах от цикла движения (рис. 2).

Значения амплитуд и соответствующих им частот копировались в таблицу.

Исследование функциональной ЭМГ: каждый сенсор имеет два канала регистрации ЭМГ. ЭМГ регистрировалось посредством одноразовых электродов Swaromed. Размещение электродов проводилось в соответствии со стандартом GCMAS. Регистрация проводилась с 6 мышц: правые и левые трапециевидные, передние и средние дельтовидные мышцы.

Рис. 3. Оценка по MI и AS групп пациентов до и после курса лечения.



По каждой огибающей ЭМГ строился профиль биоэлектрической активности в процессе выполняемого движения. На графике отмечались максимальная (А) произвольная активность в микровольтах (мкВ) и время ее достижения «Т%» в процентах от цикла движения (см. рис. 2).

Проведение БОС-тренировки: применялся тот же сенсор, фиксированный на паретичном плече пациента, работающий со специальным программным пакетом, включающим игровую среду и инструменты настройки. В результате пациент управлял виртуальным объектом движениями плеча в двух плоскостях. Начальные положения и масштаб настраивались индивидуально.

Статистическая обработка выполнялась в пакете Statistica 6.0 методами стандартной вариационной статистики.

Рис. 2. Слева – график с максимальной амплитудой «А» в градусах и ее время достижения «Т%» в процентах от цикла движения; справа – аналогичные параметры для огибающей ЭМГ.

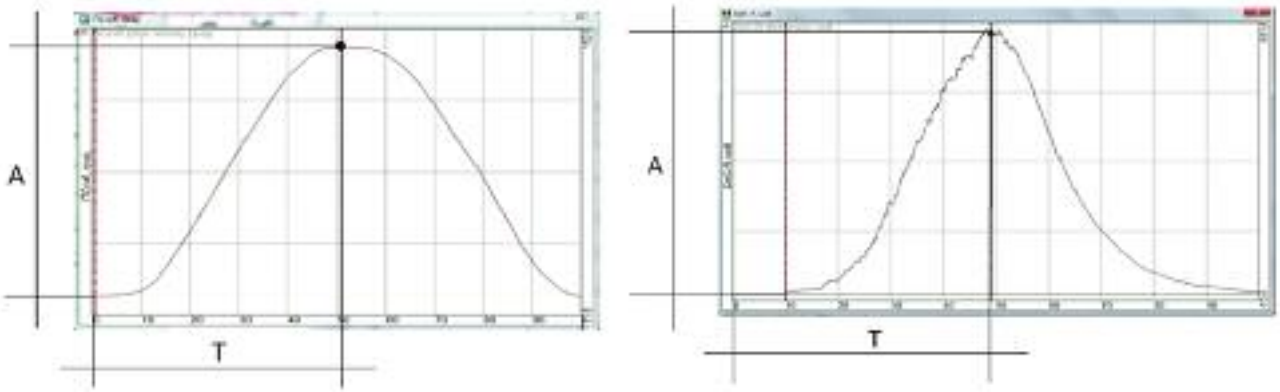
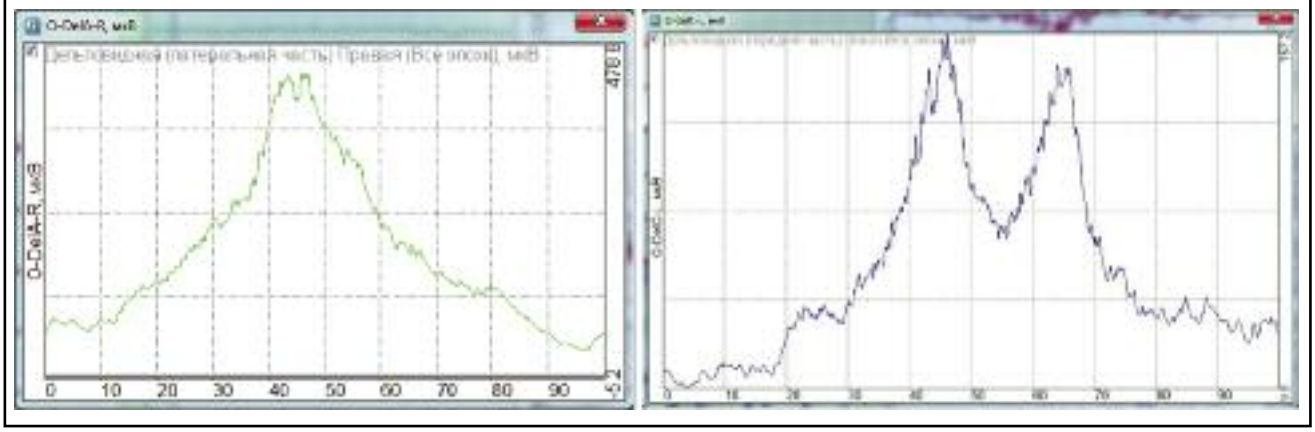


Рис. 4. Слева график средняя огибающая ЭМГ – нормальный тип с одним максимумом активности; справа – аномальный тип активности с двумя максимумами.



Результаты

Результаты оценки до и после курса терапии в обеих группах по MI и AS приведены на рис. 3.

Можно отметить относительно скромное улучшение каждого показателя с незначительно большей динамикой во 2-й группе. При этом достоверных отличий в показателях до и после получено не было.

Для теста сгибания, отведения и ротации в плечевых суставах обнаружено достоверное уменьшение амплитуд на стороне поражения по сравнению с нормой, для больных как в 1, так и во 2-й группе. Для здоровой стороны также характерно снижение амплитуд, но достоверно только для сгибания до начала лечения в 1-й группе и ротации – до и после терапии в обеих группах. Значения фаз максимальной амплитуды существенно не отличаются от нормативных, кроме отведения (более поздняя по сравнению с нормой), до начала лечения во 2-й группе (табл. 2).

Исследование ЭМГ-активности показало, что в 1-й группе на стороне поражения имеются достоверные отличия как по амплитуде (снижение), так и фазе (более поздняя). При этом для движения сгибания отличия имеют место и от нормы и от таких же показателей здоровой стороны. Фаза максимальной ЭМГ-активности также достоверно отличается от группы нормы и здоровой стороны (максимум наступает позже). После лечения значение фазы становится ближе к норме, но достоверные отличия остаются и становятся отличными от таковых до терапии.

Дексалгин®
Декскетопрофен
Скорая помощь при острой боли[1]





Быстрое начало действия[1]
Выраженный обезболивающий эффект[2]
Хорошая переносимость[3]



Показания к применению:

- **купирование болевого синдрома различного генеза** (в т. ч. послеоперационные боли, боли при метастазах в кости, посттравматические боли, боли при почечных коликах, альгодисменорея, ишиалгия, радикулит, невралгии, зубная боль);
- **симптоматическое лечение острых и хронических воспалительных, воспалительно-дегенеративных и метаболических заболеваний опорно-двигательного аппарата** (в т. ч. ревматоидный артрит, спондилоартрит, артроз, остеохондроз).

Сокращенная информация по применению препарата Дексалгин®: *Противопоказания:* Повышенная чувствительность к декскетопрофену или другим НПВП или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения; желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе, другие активные кровотечения, антикоагулянтная терапия; воспалительные заболевания кишечника в фазе обострения; тяжелые нарушения функции печени; умеренные или тяжелые нарушения функции почек; лечение болевого синдрома при аортакоронарном шунтировании; период после проведения аортакоронарного шунтирования; бронхиальная астма, в т.ч. - в анамнезе; полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или др. НПВП; тяжелая сердечная недостаточность; геморрагический диатез или другие нарушения коагуляции; возраст до 18 лет; беременность и и период лактации. Дексалгин® противопоказан для невраксиального введения. *С осторожностью:* ИБС; цереброваскулярные заболевания; сахарный диабет, язвенное поражение ЖКТ в анамнезе; длительное применение НПВП; пожилой возраст (старше 65 лет).

Способ применения и дозы. *Раствор для инъекций:* Дексалгин® предназначен для внутривенного и внутримышечного введения. Рекомендуемая доза для взрослых: 50 мг каждые 8-12 ч . Суточная доза 150 мг. Дексалгин® предназначен для краткосрочного (не более 2-х дней) применения в период острого болевого синдрома. *Таблетки Дексалгин® 25* принимают внутрь во время еды. Рекомендуемая доза для взрослых составляет 12,5 мг (1/2 таблетки) каждые 4-6 ч или 25 мг (1 таблетка) каждые 8 ч. Максимальная суточная доза - 75 мг. Курс лечения препаратом не должен превышать 3-5 дней. *Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты при применении препарата Дексалгин®:* для инъекционной формы: боль в месте инъекции, тошнота, рвота. Для таблетированной формы: тошнота, рвота, абдоминальная боль, диспепсия, диарея.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Дексалгин®
2. Peat S, 10th World Congress on Pain 2002, San Diego: 945-P215
3.Zippel, Clin Drug Invest, 2006, 26(9), 517-528

БЕРЛИН-ХЕМИ МЕНАРИНИ

ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини», 123317, Москва, Пресненская набережная, д.10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01; http://www.berlin-chemie.ru
Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту.
Подробная информация содержится в инструкциях по применению (Дексалгин® от 30.11.11, Дексалгин® 25 от 22.10.12)
Код: RU_DEX-06-2015_Visual Одобрено: 04.06.2015

Для движения отведения отличия имеются от нормы и по фазе после лечения от таковой до терапии (уменьшение значения, параметр стал ближе к норме). Амплитуды и фазы на здоровой стороне достоверных отличий от нормы не обнаруживают.

Для 2-й группы имеется достоверное уменьшение амплитуд ЭМГ по сравнению с нормой как до, так и после терапии. Для движений отведения имеются дополнительно достоверные отличия от таких же показателей для здоровой стороны. Фаза максимума ЭМГ-активности более поздняя, что достоверно отличается от нормы для сгибания до начала лечения и показателей нормы и здоровой стороны для движений отведения. Амплитуды и фазы ЭМГ-активности на здоровой стороне не имеют отличий от нормы.

Кроме этого, у ряда больных и в 1 и 2-й группе были обнаружены аномальные типы ЭМГ-активности с двумя максимумами (рис. 4).

В норме имеется только один максимум. Большая часть больных на стороне поражения демонстрировали этот же тип активности, хотя и со смещением максимума. В 1-й группе для движения сгибания тип активности с двумя максимумами отмечен у 9 пациентов, после проведения курса ЛФК данный феномен отмечен у 6 больных. Для движения отведения до начала лечения феномен отмечен у 5 пациентов, после окончания – у 4. Для 2-й группы для движения сгибания феномен имел место у 7 больных до начала терапии и у 4 – после его окончания. Для движения отведения – у 5, а по окончании лечения – у 2.

Обсуждение

Проведенное исследование обнаружило, что амплитуда движений в плечевых суставах у больных с гемипарезом снижается не только на стороне поражения, но и отчасти здоровой стороне. При этом фаза максимума движения существенно не изменяется. В течение короткого курса терапии, хотя амплитуды и возрастали, но не столь значительно, чтобы не отличаться от нормы или здоровой стороны. Данный результат ожидаем и не противоречит опубликованным в литературе [24].

ЭМГ-активность основных мышц каждого движения показала снижение максимальной амплитуды на стороне поражения и более позднее наступление момента максимума активности. При этом сам момент максимума амплитуды имеет явную тенденцию смещения в сторону нормы в процессе лечения, но данное изменение не всегда достигает статистически достоверного уровня. Обнаруженный феномен активности с двумя максимумами имеет относительно высокую долю у больных до начала лечения и ее снижение после его окончания. В доступной литературе мы не обнаружили информации о наличии такого феномена. Возможно, потому что, как показало исследование, уже на 3-й неделе после инсульта число пациентов с данным феноменом значительно сокращается. Наиболее вероятная причина – это восстановление физиологического функционирования мышцы с течением времени и под влиянием проводимого лечения.

Перечисленные симптомы и функциональная динамика состояния больных демонстрируют основные закономерности процесса восстановления. По причине короткого срока проводимого лечения функциональная динамика может быть обнаружена посредством инструментального исследования, но такие параметры, как изменение биоэлектрической активности мышц в цикле движения или относительно небольшие изменения амплитуды активных движений, очевидно, остаются вне зоны доступности простых клинических методов исследования.

Предложенная методика исследования движений в плечевых суставах может быть использована для проведения объективной оценки функционального состояния больных после перенесенного инсульта и других состояний, сопровождающихся нарушением функции плечевого сустава.

Обнаруженный феномен аномальной ЭМГ-активности является одним из частых симптомов нарушения функции мышц при центральном гемипарезе. Данный феномен поддается коррекции при проведении восстановительного лечения. Однако число пациентов с двумя максимумами активности на ЭМГ в группе, получавшей стандартную терапию и сеансы БОС-тренировки, стало меньше по сравнению с такими же больными в группе, проходившей стандартное лечение.

Существенных отличий в динамике функционального состояния группы, проходившей стандартное лечение, и группы, получавшей такую же терапию, и сеансы БОС-тренировки не обнаружено. Возможно, что это связано прежде всего с малой длительностью как одного, так и другого типа лечения. БОС-тренировка с использованием биомеханических параметров используется успешно в течение длительного времени [10]. Отсутствие непосредственного эффекта проводимых тренировок в периоде острого инсульта на исследуемом отрезке времени не позволяет сделать однозначный вывод о возможностях данной реализации методики БОС. Однако мы получили уменьшение во 2-й группе числа пациентов с аномальной ЭМГ, что также является косвенным аргументом в пользу БОС-тренировки.

Полученные биомеханические данные согласуются и с результатами оценки по шкалам, где также отмечен незначительно лучший результат во 2-й группе.

Таким образом, мы не получили негативного эффекта применения БОС-тренировки у больных в острой стадии церебрального инсульта. Более подробные данные могут быть получены в дальнейшем исследовании.

Литература/References

1. Парфенов В.А., Хасанова Д.Р. Ишемический инсульт. М.: МИА, 2012. / Parfenov V.A., Khasanova D.R. Ishemicheskii insul't. M.: MIA, 2012. [in Russian]
2. Скворцова В.И. Снижение заболеваемости, смертности и инвалидности от инсультов в Российской Федерации. М.: Литера, 2007. / Skvortsova V.I. Snizhenie zabolevaemosti, smertnosti i invalidnosti ot insul'tov v Rossiiskoi Federatsii. M.: Litera, 2007. [in Russian]
3. Canning CG, Ada L, O'Dwyer NJ. Abnormal muscle activation characteristics associated with loss of dexterity after stroke. J Neurol Sci 2000; 176 (1): 45–56.
4. Cesqui B, Tropea P, Micera S, Krebs H. EMG-based pattern recognition approach in post stroke robot-aided rehabilitation: a feasibility study. J Neuroeng Rehabil 2013; 10: 75.
5. Darling W, Cole K. Muscle activation patterns and kinetics of human index finger movements. J Neurophysiol 1990; 63: 1098–108.
6. Dejnabadi H, Jolles BM, Aminian K. A new approach to accurate measurement of uniaxialjoint angles based on a combination of accelerometers and gyroscopes. IEEE Trans Biomed 2005; p. 1478–84.
7. El-Zayat BF, Efe T, Heidrich A et al. Objective assessment of shoulder mobility with a new 3D gyroscope – a validation study. BMC Musculoskelet Disord 2011; 12: 16.
8. Ertzgaard P, Ohberg F, Gerdle B, Grip H. A new way of assessing arm function in activity using kinematic Exposure Variation Analysis and portable inertial sensors – A validity study. Manual Ther 2016; 21: 241–9.
9. Fugl-Meyer A, Jaasko L, Leyman I et al. The post-stroke hemiplegic patient. 1. a method for evaluation of physical performance. Scand J Rehabil Med 1975; 7: 3–31.
10. Giggins OM, Persson UM, Caulfield B. Biofeedback in rehabilitation. J Neuroeng Rehabil 2013; 10: 60.
11. Gordon N, Gulanick M, Costa F et al. Physical activity and exercise recommendations for stroke survivors. Circulation 2004; 109: 2031–41.
12. Heart Disease and Stroke Statistics-2013 Update: A Report From the American Heart, Circulation is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231.
13. Hsiu-Yun H, Cheng-Feng L, Fong-Chin S et a;. Clinical application of computerized evaluation and re-education biofeedback prototype for sensorimotor control of the hand in stroke patients. J Neuroeng Rehabil 2012; 9: 26.
14. Huang S, Luo C, Ye S, Liu F et al. Motor impairment evaluation for upper limb in stroke patients on the basis of a microsensor. Int J Rehabil Res 2012; 35: 161–9.

15. Kleine BU, Schumann NP, Bradl I et al. Surface EMG of shoulder and back muscles and posture analysis in secretaries typing at visual display units. Int Arch Occup Environ Health 1999; 72 (6): 387–94.
16. Kollen BJ, Lennon S, Lyons B et al. The effectiveness of the Bobath Concept in stroke rehabilitation: what is the evidence? Stroke 2009; 40 (4): e89-e97.
17. Kwakkel G, Kollen BJ, Van der Grond J, Prevo AJ. Probability of regaining dexterity in the flaccid upper limb:impact of severity of paresis and time since onset in acute stroke. Stroke 2003; 34 (9):2181–6.
18. Lang CE, Wagner JM, Edwards DF, Dromerick AW. Upper extremity use in people with hemiparesis in the first few weeks after stroke. JNPT 2007; 31: 56–63.
19. Morris JH, Van Wijck F, Joice S, Donaghy M. Predicting health related quality of life 6 months after stroke: the role of anxiety and upper limb dysfunction. Disabil Rehabil 2013; 35 (4): 291–9.
20. Murphy M, Willens HJ, Sunnerhagen KS. Kinematic variables quantifying upper-extremity performance after stroke during reaching and drinking from a glass. Neurorehabil Neural Repair 2011; 1: 71–80.
21. Nijland RH, Van Wegen EE, Harmeling-van der Wel BC, Kwakkel G. Presence of finger extension and shoulder abduction within 72 hours after stroke predicts functional recovery: early prediction of functional outcome after stroke: the EPOS cohort study. Stroke 2010; 41: 745–50.
22. Oonagh M, Giggins OM, Persson UM, Caulfield B. Biofeedback in rehabilitation. J Neuroeng Rehabil 2013; 10: 60.
23. Pollock A, Farmer S, Brady M, Langhorne P. Interventions for improving upper limb function after stroke. Cochrane Database Syst Rev 2014; 11.
24. Rundquist P, Dumit M, Hartley J et al. Three-dimensional shoulder complex kinematics in individuals with upper extremity impairment from chronic stroke. Disabil Rehabil 2011; p. 1–6.
25. Rymer WZ, Katz RT. Mechanism of spastic hypertonia. Phys Med Rehab 1994; 8: 442–53.
26. Roetenberg D, Luinge HJ, Baten CT. Compensation of magnetic disturbances improves inertial and magnetic sensing of human body segment orientation. IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng 2005; 13 (3): 395–405.
27. Thrane G, Emaus N, Askim T, Anke A. Arm use in patients with subacute stroke monitored by accelerometry: Association with motor impairment and influence on self-dependence. J Rehabil Med 2011; 43 (4): 299–304.
28. Van der Pas SC, Verbunt JA, Breukelaar DE et al. Assessment of arm activity using triaxialaccelerometryin patients with a stroke. Arch Phys Med 2011; 92 (9): 1437–42.
29. Veerbeek JM, Kwakkel G, Van Wegen EE et al. Early prediction of outcome of activities of daily living after stroke: a systematic review. Stroke 2011; 42: 1482–8.)

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кауркин Сергей Николаевич – врач ЛФК и спортивной медицины, науч. сотр. Центра спортивной медицины и реабилитации НИИ ФГБУ ФНКЦ специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий. E-mail: kaurkins@bk.ru

Скворцов Дмитрий Владимирович – д-р мед. наук, врач травматолог-ортопед, мануальный терапевт, реабилитолог, проф. каф. реабилитации, спортивной медицины и физической культуры ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова, рук. центра спортивной медицины и реабилитации НИИ ФГБУ ФНКЦ специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий. E-mail: rsmu@rsmu.ru или hr@fnkc-fmba.ru

Иванова Галина Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., врач ЛФК и спортивной медицины, зав. каф. мед. реабилитации ФДПО ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова., зав. отд. медико-социальной реабилитации инсульта НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова, гл. специалист по мед. реабилитации Минздрава России, председатель Общероссийской общественной организации содействия развитию медицинской реабилитологии «Союз реабилитологов России». E-mail: rsmu@rsmu.ru

Цереброваскулярные расстройства у женщин в перименопаузальный период

Г.Р.Табеева✉

ФГБОУ ВО Первый Московский государственный университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Цереброваскулярные заболевания являются одними из наиболее дезадаптирующих расстройств, как у мужчин, так и среди женщин. Между тем в женской популяции по сравнению с мужской инсульты возникают существенно позже. Инсульты у женщин характеризуются более высокой частотой традиционных факторов риска, таких как артериальная гипертензия, мерцательная аритмия, а также наличием специфических факторов, таких как использование оральных контрацептивов и периоды беременности. Кроме того, у женщин по сравнению с мужчинами больше доля тяжелых инсультов, выше частота госпитальных медицинских осложнений и смертельных исходов, а также число случаев тяжелой инвалидизации после инсульта. В формировании половых различий патофизиологии инсультов принимают участие, как гормональные механизмы, так и другие факторы, не связанные с влиянием репродуктивных гормонов. Понимание этих закономерностей важно для разработки стратифицированных подходов к ведению пациентов женского пола с цереброваскулярными заболеваниями.

Ключевые слова: цереброваскулярные заболевания, инсульт, гендерные особенности.

✉grtabeeva@gmail.com

Для цитирования: Табеева Г.Р. Цереброваскулярные расстройства у женщин в перименопаузальный период. Consilium Medicum. 2016; 18 (9):

Cerebrovascular disorders in women in perimenopausal period

G.R.Tabeeva✉

First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2

Cerebrovascular diseases are one of the most maladaptive disorders in both men and women. Meanwhile, in the female population when compared to men, strokes occur much later. Strokes in women have a higher frequency of traditional risk factors such as hypertension, atrial fibrillation, as well as the presence of specific factors, such as the use of oral contraceptives and during pregnancy. In addition, in women compared with men more than the proportion of severe stroke, the higher the frequency of hospital medical complications and deaths, as well as the number of cases of severe disability after stroke. In the formation of sex differences in the pathophysiology of stroke participate as hormonal mechanisms, and other factors not related to the influence of reproductive hormones. Understanding these laws is important in order to develop a stratified approach to the management of female patients with cerebrovascular disease.

Key words: cerebrovascular disease, stroke, gender characteristics.

✉grtabeeva@gmail.com

For citation: Tabeeva G.R. Cerebrovascular disorders in women in perimenopausal period. Consilium Medicum. 2016; 18 (9):

В общей популяции среди лиц среднего и пожилого возраста женщины составляют большинство. Несмотря на более высокую продолжительность жизни, старшие возрастные категории женской популяции, по сравнению с мужской, характеризуются более низкими показателями качества жизни. Одной из основных причин смертности и инвалидизации у женщин в развитых странах называют сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), среди которых ишемическая болезнь сердца и инсульт занимают лидирующие положения [1]. У женщин 70 лет и старше около 54% всех случаев смертности и 39% случаев инвалидизации связаны с ССЗ, тогда как среди женщин 50–69 лет эти показатели существенно ниже (31 и 18%, соответственно) [1]. У женщин возрастной категории 50–69 лет по показателю количества потенциальных лет жизни, утраченных из-за преждевременной смерти и нетрудоспособности DALY («Disability-adjusted life year»), инсульт занимает 3-е место [1]. В целом в женской популяции рост заболеваемости ССЗ наблюдается на 10 лет позже, чем у мужчин и ассоциирован с наступлением перименопаузального периода [2]. Еще в 1970-х годах Фрэмингемское исследование показало, что менопауза является независимым фактором риска ССЗ [3]. У женщин в климактерии на фоне возрастной перестройки организма появляются симптомы, указывающие на дефицит половых гормонов и снижающие качество жизни. Сочетание ССЗ и традиционных факторов риска (ФР), таких как артериальная гипертензия (АГ) и заболевания коронарных артерий, резко нарастают с началом менопаузы и продолжают увеличиваться весь менопаузальный период [2]. Эту закономерность связывают со снижением протективной роли репродуктивных стероидов у женщин в менопаузе [2] и возрастанием влияния других, связанных с дефицитом эстрогена и нарушением секреции прогестерона, метаболических нарушений, а также изменений стиля питания и образа жизни, которые характерны для этого периода жизни [3]. Наблюдается и более отчетливое влияние других традиционных ФР, таких как курение, снижение физической активности, дислипидемия и нарушения сна [4]. Сопоставление ключевых показателей заболеваемости, смертности, влияния традиционных ФР, а также исходов ССЗ выявляют значительные различия между женской и мужской популяциями в старших возрастных категориях [5].

Половые различия распространенности и клинических проявлений инсультов

Каждый год в мире регистрируется 15 млн инсультов [6], несмотря на то что уже в период с 1970 по 1979 г. в развитых странах отмечалось снижение их числа на 42% [7]. Примечательно, что это снижение было более заметным в мужской популяции. Так, анализ данных Framingham Heart Study показал снижение этого показателя на 30,3% у мужчин и на 17,8% у женщин в период с 1950 до 2004 г. [8]. Более того, в некоторых исследованиях показано некоторое повышение частоты инсультов у женщин старшего возраста, что связывают с ростом распространенности ожирения и метаболического синдрома [6]. Между тем, хотя распространенность инсультов увеличивается с возрастом экспоненциально среди лиц обоих полов, более высокая частота инсультов в возрастной категории старше 85 лет среди женщин, по-видимому, непосредственно связана у них с более высокой продолжительностью жизни. По показателям смертности вследствие инсульта выявляются также очевидные половые различия. Так, по данным исследования ВОЗ, проведенного в 39 странах Европы и Центральной Азии [6], выявлены более высокие показатели смертности от инсультов среди женщин в сравнении с мужчинами, причем 60% случаев приходилось на возраст старше 75 лет и только 4% случаев наблюдалось среди лиц моложе 55 лет.

Анализ базы данных Centers for Disease Control and Prevention WONDER в США показал схожие результаты. Так, у женщин в возрасте 45–74 лет уровень смертности от инсульта ниже, чем у мужчин этого возраста, и женщины за-

Представленность факторов риска у мужчин и женщин, перенесших инсульт, % [11]		
Факторы риска инсульта	**Мужчины**	**Женщины**
Заболевания сердца	18,1	15,3
АГ	46,3	51,4
Курение	36,5	12,8
СД 2	20,1	18,7
Фибрилляция предсердий	14,5	20,0
Инфаркт миокарда	12	7
Злоупотребление алкоголем	11	3
Заболевания периферических артерий	3,3	1,9
Репродуктивные факторы	–	↑

болевают инсультом вследствие тех же факторов риска, но существенно позже. Эти особенности связаны, несомненно, со снижением функциональной активности эстрогенов в менопаузе, а с другой стороны обсуждается возможное участие и других факторов. Например, у женщин в возрасте 75 лет и старше на момент заболевания ниже уровень преморбидного функционирования, выше показатель мультиморбидности и существенно ниже уровень социальной поддержки [5], что может вносить ощутимый вклад в наблюдаемые половые различия исходов инсультов.

Фундаментальным подходом в профилактике инсультов является борьба с ФР, соответственно стратификация профилактических мероприятий по половым различиям является весьма перспективной. Традиционные факторы риска инсульта включают АГ, сахарный диабет типа 2 (СД 2), гиперлипидемию, мерцательную аритмию, курение, избыточный вес, метаболический синдром и заболевания коронарных артерий. Другими возможными ФР являются гипергомоцистеинемия и гиперкоагуляционные состояния. Модификация этих факторов позволила добиться стойкого снижения частоты инсультов за последние 40 лет. Между тем аккумуляция различных ФР более характерна для женщин, поскольку возраст возникновения инсульта у них выше, чем у мужчин [10]. У женщин по сравнению с мужчинами возникают позже не только инсульты, но и другие ССЗ, например АГ, а также центральное ожирение и гиперлипидемия аналогично дебютируют позже.

Имеются также явные половые различие в профиле ФР между мужчинами и женщинами. Например, фибрилляция предсердий и АГ (АД>140/90 мм рт. ст.) при инсультах более часто наблюдается у женщин в сравнении с мужчинами (см. таблицу) [11], а АГ встречается чаще у более молодых мужчин.

Половые, гормонально обусловленные факторы, также связаны с риском инсульта, как у мужчин, так и у женщин. У женщин отмечено четкое влияние таких факторов, как использование оральных контрацептивов и большое количество беременностей, кроме того, увеличение риска инсульта значимо повышается в послеродовый и постменопаузальный периоды. Именно в менопаузе наблюдается чаще прибавка массы тела, рост числа метаболических расстройств и повышения уровня АД, что является ФР инсульта [12]. У мужчин между тем доминируют такие ФР, как заболевания сердца, инфаркт миокарда, заболевания периферических артерий, СД 2, злоупотребление алкоголем и курение [13]. При этом наблюдаемые различия касаются не только распределения ФР, но и степени их влияния. Например, даже если СД 2 более часто встречается у мужчин с инсультом, его относительный риск (ОР) у женщин выше (ОР=2,1–6,6 для женщин; ОР=1,3–2,3 для мужчин) [14]. Схожие различия наблюдаются в отношении влияния метаболического синдрома (ОР=1,3–3,1 для женщин; ОР=0,6–1,9 для мужчин) и курения (ОР=1,78–2,33 для женщин; ОР=1,66–2,00 для мужчин), эффект которых на риск инсульта выше у женщин [7].

В целом около 87% всех случаев острых нарушений мозгового кровообращения составляют ишемические инсульты. Ишемический инсульт и внутримозговое кровоизлияние наблюдаются чаще у мужчин (соотношение «мужчины : женщины» составляет 1,55 и 1,6, соответственно), тогда как субарахноидальное кровоизлияние более часто встречается у женщин (соотношение «мужчины : женщины» составляет 0,84) с незначительными вариациями этих показателей в зависимости от возраста [7].

В соответствии с данными NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale), доля тяжелых инсультов (>7 баллов по NIHSS) существенно больше у женщин (44%), чем у мужчин (36%) [15]. Более того у пациентов женского пола выше частота госпитальных медицинских осложнений и смертельных исходов инсульта, а среди выживших женщин, частота тяжелой инвалидизации также выше по сравнению с мужчинами. Это, по-видимому, связано с тем фактом, что женщины на момент возникновения инсульта старше по возрасту и чаще проживают в одиночестве, что приводит к отсроченной госпитализации [5]. Различия течения реабилитационного периода касаются всех ключевых сфер повседневного функционирования: принятия пищи, одевания, причесывания и перемещения с кровати на стул, что и обусловливает более высокую частоту случаев госпитализации в постинсультный период женщин по сравнению с мужчинами [16].

Клинические наблюдения за пациентами в разные сроки восстановительного периода после инсульта выявляют и некоторые различия в эффектах лечебных воздействий у мужчин и женщин [17]. С одной стороны, это объясняется различиями доинсультного состояния. Как ранее отмечалось, женщины на момент инсульта старше по возрасту и чаще одиноки, поэтому у них в сравнении с мужчинами госпитализация после начала симптомов инсульта осуществляется значительно позже. Женщины в этом возрасте исходно имеют существенно худший уровень повседневного функционирования, и среди них существенно выше доля лиц, проживающих в специализированных учреждениях. Кроме того, имеются и некоторые особенности клинических проявлений инсультов у женщин. Женщины гораздо реже страдают дизартрией, атаксией или парестезиями, чем мужчины, но заметно чаще у них возникают проблемы с недержанием мочи, приступы потери сознания, а также разнообразные зрительные нарушения и дисфазия [17].

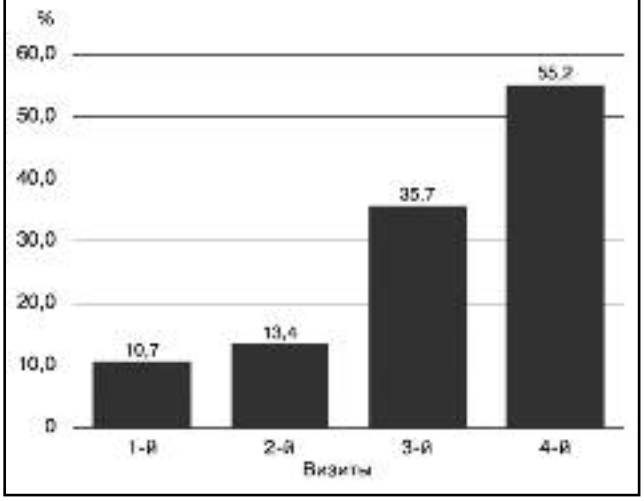
Клинические исследования острого и восстановительного периодов инсультов показывают, что влияние таких терапевтических стратегий, как тромболизис, хирургия каротидных артерий, реабилитационные программы и профилактические меры, осуществляемые в амбулатор-

ном звене, также может различаться у мужчин и женщин. Различаются и вторичные исходы инсультов, которые включают депрессию, зависимость, в том числе к лекарственным препаратам, алкоголю, повторные инсульты, и качество жизни в целом. P.Appelros и соавт. [18] и M.Reeves и соавт. [19] провели анализ современных исследований, посвященных половым различиям эффектов методов лечения инсультов и их исходов. Эти различия касались методов, применяемых как в острый период, так и в отдаленные сроки после инсульта. Например, у мужчин исходы тромболитической терапии были лучше по сравнению с женщинами, общая длительность пребывания в стационаре сосудистого центра – меньше. У женщин отмечается более медленное восстановление функциональной активности и хуже ответ на реабилитационные мероприятия. Заметные различия наблюдаются по эффективности каротидной хирургии. Мужчины чаще, чем женщины подвергаются процедуре каротидной эндартерэктомии, и ее эффективность в долгосрочной перспективе у них выше. Кроме того, в женской популяции в качестве профилактики инсультов отмечается более редкое использование таких средств, как аспирин, варфарин, статины и др. [19]. Предполагается, что снижение риска ишемического инсульта при использовании аспирина наблюдается у мужчин, но не у женщин [20], что связывают со свойством аспирина более эффективно ингибировать агрегацию тромбоцитов у мужчин по сравнению с женщинами. А с другой стороны, у женщин с инсультами на фоне фибрилляции предсердий наблюдается более значительное снижение риска повторного инсульта, чем у мужчин после лечения варфарином [18].

По отношению к функциональным исходам после инсультов, женщины страдают более тяжелыми инсультами, чем мужчины, что в результате выражается более низким качеством жизни (например, более грубые физические ограничения и худшие показатели психического здоровья) и более высоким уровнем зависимости в последующем. Кроме того, постинсультная депрессия чаще встречается у женщин, что может быть отнесено к наличию у женщин различных связанных с полом преморбидных факторов, более низким уровнем социальной поддержки и полиморбидностью, характерной для пожилого возраста [18, 21].

Между тем в отношении фармакотерапии хронических форм цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) наблюдается отчетливая положительная динамика у лиц обоих полов. Так в исследовании, продемонстрировавшем высокую эффективность и безопасность препарата Кавинтон, среди 159 пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью в возрасте от 35 до 65 лет было 113 (71,1%) женщин и только 46 мужчин [22]. В другом исследовании эффективности Кавинтона у пациентов с когнитивными расстройствами на фоне АГ среди 286 больных в возрасте от 40 до 75 лет (средний возраст составил 65,0 лет) мужчин было 90 (31,1%) человек, а женщин – 196 (68,9%), т.е. женщины составляли значительное большинство [23]. В процессе 3-месячной терапии Кавинтоном в дозе 30 мг/сут (10 мг 3 раза в сутки) наблюдалась значительная динамика двигательных, когнитивных нарушений, улучшение общих характеристик функционирования. Количественная оценка динамики когнитивных нарушений по данным теста Мини-ког показала улучшение исходных параметров в 5 раз (см. рисунок) [23].

Динамика показателей теста Мини-ког в процессе терапии Кавинтоном [23].



Половые различия патофизиологии инсультов

Изучение гендерных особенностей клинико-эпидемиологических характеристик инсультов привело к пониманию ключевой роли репродуктивных стероидов в патофизиологических механизмах острой ишемии мозга. В последние годы наблюдается все возрастающий интерес к нейропротективным механизмам половых гормонов у женщин.

Половые гормоны, такие как эстроген, прогестерон и тестостерон, влияют как на физиологические процессы (например, сосудистую реактивность, скорость церебрального кровотока, проницаемость гематоэнцефалического барьера), так и патофизиологические механизмы мозгового кровообращения (например, развитие атеросклероза). Существует множество убедительных данных, демонстрирующих нейропротективные свойства эстрогена, особенно 17β-эстрадиола (E2), у женщин в пременопаузальный период [24]. Гладкие мышцы сосудов и эндотелиальные клетки содержат специфические ядерные эстрогеновые рецепторы (ERs) α и β, которые широко представлены в эндотелии и клетках гладких мышц церебральных артерий, и которые, взаимодействуя с половыми стероидами, вызывают целый комплекс эффектов [25]. Среди этих эффектов особое значение имеет влияние на сосудистую реактивность посредством усиления функциональной активности эндогелиальной синтазы оксида азота (NO), простаноидов (например, ПГI2), обладающих вазодилатируюшими свойствами и других факторов [25]. Синтез и высвобождение NO у женщин в сравнении с мужчинами происходит на более высоком функциональном уровне и демонстрирует четкие половые различия сосудистых реакций. Такой NO-зависимый механизм, как тонус гладкомышечных сосудистых элементов участвует в ауторегуляциии мозгового кровообращения и представляет собой важное свойство церебральной циркуляции, защищающее от флюктуаций кровотока и перепадов давления. Эстроген также модулирует сосудистую реактивность и гемостатические механизмы за счет выстраивания баланса циклооксигеназ-зависимых простаноидов, вазоконстрикторного простагландина (ПГН2) и вазодилатирующего простациклина (ПГI2) [25]. В процессе формирования инсульта эти механизмы способствуют поддержанию более высокого уровня церебральной перфузии у женщин во время и после окклюзии церебрального сосуда, приводя к меньшему объему инфаркта.

Среди множественных эффектов эстрогенов, участвующих в патофизиологии инсульта, показано снижение проницаемости гематоэнцефалического барьера, компонентов оксидативного стресса, а также стимуляция нейрогенеза и ангиогенеза [14]. Кроме того, существуют убедительные данные, что эстрогены подавляют различные аспекты атерогенеза: противодействуют пролиферации сосудистых гладкомышечных клеток и аккумуляциии липопротеинов, нивелируют эффекты слипания моноцитов по-

средством модификации экспрессии молекул адгезии и NO, ингибируют дифференциацию моноцитов, предотвращают процессы слипания тромбоцитов и тромбообразование [11]. Прогестерон также имеет различные нейропротективные свойства [26]. Так же как эстрогены, прогестерон в культуре тканей у человека ингибирует пролиферацию сосудистых гладкомышечных клеток, что важно в развитии атерогенеза, подавляет воспалительные реакции, некоторые компоненты оксидативного стресса и процессы формирования отека. Эксперименты со стареющими крысами выявили, что после овариоэктомии, лечение прогестероном, как до окклюзии средней мозговой артерии, так и во время реперфузии, снижало у них объем экспериментального инсульта [27].

Эти и многие другие данные указывают на ведущую роль в половых различиях патофизиологии инсульта репродуктивных стероидов, которые имеют важные нейропротективные свойства. С этим фактом связаны данные, демонстрирующие резкое нарастание риска инсульта среди постменопаузальных женщин [21], что скорее связано со снижением их уровней во время менопаузы. Перименопауза, как известно, оказывает множественные эффекты на физиологию женщины и сопровождается значительным ростом у них заболеваемости инсультами и другой сосудистой патологии [26].

В формировании половых различий патофизиологии инсультов принимают участие и другие механизмы, не связанные с влиянием репродуктивных гормонов. Определенные геномные факторы могут вносить вклад в эти различия за счет влияния на механизмы формирования АГ, усиления воспалительных реакций, дизрегуляцию гематоэнцефалического барьера и экстрацеллюлярного матрикса, апоптоза и ионного дисбаланса, которые протекают интенсивнее у постинсультных больных мужского пола [28]. Кроме того, выявлен полиморфизм гена Hind III Y-хромосомы, ассоциированного с АГ и метаболизмом липопротеидов низкой плотности, важного маркера атеросклероза у мужчин [28]. Хорошо известны и особенности анатомии сосудистой системы у мужчин и женщин. Женщины имеют меньшие размеры артерий и сердца, прежде всего из-за меньших размеров тела, а больший размер тела у мужчин связан с относительным увеличением размеров левого желудочка, который коррелирует с увеличением риска инсульта. Половые различия эпидемиологии и патофизиологии инсульта могут быть связаны с различными демографическими факторами, факторами стиля жизни, такими как уровень физической активности, паттерны диеты, курение и другими поведенческими факторами, которые могут вносить различный вклад в повышение риска инсульта у мужчин и женщин.

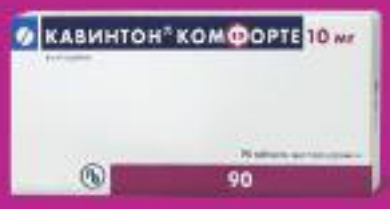
Таким образом, клинические, эпидемиологические и клинико-экспериментальные исследования показывают существенные отличия ФР, течения и исходов ЦВЗ в женской популяции. Женщины пременопаузального возраста характеризуются меньшей уязвимостью к формированию ЦВЗ по сравнению с мужчинами такого же возраста. Между тем после наступления менопаузы эти соотношения принципиальным образом меняются в сторону заметного увеличения заболеваемости инсультами у женщин в постменопаузальном периоде. Эта закономерность выражается в более высокой представленности множественных ФР, а также в существенно большем числе случаев тяжелых и фатальных инсультов среди женщин пожилого возраста. Кроме того, у женщин старших возрастных категорий значительно чаще развиваются стойкие резидуальные постинсультные состояния, прежде всего депрессия и тревога, значительно ухудшающие качество жизни. Более углубленные исследования гендерных аспектов ЦВЗ позволят оптимизировать превентивные стратегии у женщин разных возрастных категорий.



Кавинтон® Комфорте

Комфортное лечение когнитивных нарушений

НОВАЯ ФОРМА!



таблетки для рассасывания

Первый ноотропный препарат в диспергируемой лекарственной форме[1]

- Улучшает микроциркуляцию и доставку кислорода к тканям мозга[2]
- Стимулирует метаболизм в головном мозге[2]
- Повышает устойчивость к гипоксии[2]

1. По данным IMS Health за август 2015 г., рынок N06D (упаковки).
2. Инструкция по медицинскому применению препарата «Кавинтон® Комфорте».

Гедеон Рихтер

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия):
г. Москва 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8
Тел.: (495) 987-15-55, Факс: (495) 987-15-56
e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

Литература/References

1. Salomon J, Wang H, Freeman M et al. Healthy lifee xpectancy for 187 countries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden Disease Study 2010. Lancet 2012; 380: 2144–62.
2. Stevenson J. A woman's journey through the reproductive, transitional and postmenopausal periods of life: impact on cardiovascular and musculoskeletal risk and the role of estrogen replacement. Maturitas 2011; 70 (2): 197–205.
3. Hjortland MC, McNamara PM, Kannel WB. Some atherogenic concomitants of menopause: the Framingham Study. Am J Epidemiol 1976; 103: 304–11.
4. Chomistek A, Manson J, Stefanick M et al. Relationship of sedentary behavior and physical activity to incident cardiovasculardisease: results from the Women's Health Initiative. J Am Coll Cardiol 2013; 61 (23): 2346–54.
5. Reeves MJ, Bushnell CD, Howard G et al. Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes. Lancet Neurol 2008; 7: 915–26.
6. Redon J, Olsen MH, Cooper RS et al. Stroke mortality and trends from 1990 to 2006 in 39 countries from Europe and Central Asia: implications for control of high blood pressure. Eur Heart J 2011; 32: 1424–31.
7. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA et al. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. Lancet Neurol 2009; 8: 355–69.
8. Carandang R, Seshadri S, Beiser A et al. Trends in incidence, lifetime risk, severity, and 30-day mortality of stroke over the past 50 years. JAMA 2006; 296: 2939–46.
9. Towfiglii A, Saver JL, Engelhardt R. Ovbiagele B. A midlife stroke surge among women in the United States. Neurology 2007; 69: 1898–904.
10. Roger VL. Go AS, Lloyd-Jones DM et al. Heart disease and stroke statistics–2011 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2011; 123: 18–209.
11. Bushnell CD. Stroke and the female brain. Nat Clin Pract Neurol 2008; 4: 22–33.
12. Lisabeth L, Bushnell C. Stroke risk in women: the role of menopause and hormone therapy. Lancet Neurol 2012; 11: 82–91.
13. Holroyd-Leduc JM, Kapral MK, Austin PC, Tu JV. Sex differences and similarities in the management and outcome of stroke patients. Stroke 2000; 31: 1833–37.
14. Haast RAM, Gustafson DR., Kiliaan AJ. Sex differences in stroke. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism 2012; 32: 2100–07.
15. Gall SL, Donnan G, Dewey HM et al. Sex differences in presentation, severity, and management of stroke in a population based study. Neurology 2010; 74: 975–81.
16. Petrea RE, Beiser AS, Seshadri S et al. Gender differences in stroke incidence and poststroke disability in the Framingham heart study. Stroke 2009; 40: 1032–37.
17. Gall SL, Donnan G, Dewey HM et al. Sex differences in presentation, severity, and management of stroke in a populationbased study. Neurology 2010; 74: 975–81.
18. Appelros P, Stegmayr B, Terent A. A review on sex differences in stroke treatment and outcome. Acta Neurol Scand 2010; 121: 359–69.
19. Reeves MJ, Bushnell CD, Howard G et al. Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes. Lancet Neurol 2008; 7: 915–26.
20. Anonymous. A randomized trial of aspirin and sulfinpyrazone in threatened stroke. The Canadian Cooperative Study Group. N Engl J Med 1978; 299: 53–9.
21. Appelros P, Stegmayr B, Terent A. Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review. Stroke 2009; 40: 1082–90.
22. Скоромен А.А., Танашян М.М., Чуканова Е.И. и др. Многоцентровая программа по оценке эффективности и безопасности новой схемы терапии больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью. Международный неврологический журнал. 2009; 3 (25). / Skoromen A.A., Tanashjan M.M., Chukanova E.I. i dr. Mnogocentrovaja programma po ocenke jeffektivnosti i bezopasnosti novoj shemy terapii bol'nyh s hronicheskoj cerebrovaskuljarnoj nedostatochnost'ju. Mezhdunarodnyj nevrologicheskij zhurnal. 2009; 3 (25). [in Russian]
23. Дадашева М.Н., Касаткин Д.С., Вишнякова Т.Н. и др. Когнитивные расстройства у больных артериальной гипертензией: ранняя диагностика, возможности оптимизации фармакотерапии. Consilium Medicum. 2011; 13 (9). / Dadasheva M.N., Kasatkin D.S., Vishnjakova T.N. i dr. Kognitivnye rasstrojstva u bol'nyh arterial'noj gipertenziej: rannjaja diagnostika, vozmozhnosti optimizacii farmakoterapii. Consilium Medicum. 2011; 13 (9). [in Russian]
24. Liu M, Kelley MH, Herson PS, Hum PD. Neuroprotection of sex steroids. Minerva Endocrinol 2010; 35: 127–43.
25. Krause DN, Duckies SP, Pelligrino DA. Influence of sex steroid hormones on cerebrovascular function. J Appl Physiol 2006; 101: 1252–61.
26. Morrison JH, Brinton RD, Schmidt PJ, Gore AC. Estrogen, menopause, and the aging brain: how basic neuroscience can inform hormone therapy in women. J Neurosci 2006; 26: 10332–48.
27. Alkayed NJ, Murphy SJ, Traystman RJ et al. Neuroprotective effects of female gonadal steroids in reproductively senescent female rats. Stroke 2000; 31: 161–8.
28. Tian Y, Stamova B, Jickling GC et al. Effects of gender on gene expression in the blood of ischemic stroke patients. J Cereb Blood Flow Metab 2012; 32: 780–91.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Табеева Гюзель Рафкатовна – д-р. мед. наук, проф. ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: grtabeeva@gmail.com

Вопросы и ультразвуковые ответы в терапии нарушений церебральной гемодинамики у пациентов молодого возраста с венозной энцефалопатией

М.Ф.Абрамова✉[1], И.А.Степанова[1], С.Н.Новоселова[1], А.П.Добровольский[1], Б.Д.Цыганков[2]

[1]ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1;
[2]ФГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Проведен анализ состояния церебральных артерий и мозгового кровотока, показана патогенетическая значимость сосудистых механизмов в формировании вегетативных нарушений, головной боли у пациентов молодого возраста, находящихся на лечении с различными проявлениями астеноневротических, депрессивных расстройств. Результаты применения метода транскраниальной допплерографии в комплексном клинико-инструментальном мониторинге показали, что включение этого метода в диагностический комплекс способствует решению диагностических, тактических и прогностических задач.
Комплексная терапия этих нарушений включала короткие курсы Диакарба, Сермиона, Эскузана, Семакса под контролем методов ультразвуковой диагностики.
Ключевые слова: церебральная венозная гемодинамика, ультразвуковая транскраниальная допплерография, Диакарб, Сермион, Эскузан (эсцин), Семакс.
✉de_mar@bk.ru
Для цитирования: Абрамова М.Ф., Степанова И.А., Новоселова С.Н. и др. Вопросы и ультразвуковые ответы в терапии нарушений церебральной гемодинамики у пациентов молодого возраста с венозной энцефалопатией. Consilium Medicum. 2016; 18 (9):

Questions and answers in ultrasonic therapy of disturbances of cerebral hemodynamics in young patients with venous encephalopathy

M.F.Abramova✉[1], I.A.Stepanova[1], S.N.Novoselova[1], A.P.Dobrovol'skiy[1], B.D.Tsygankov[2]

[1]N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1;
[2]A.I.Evdokimov Moscow State Medicine and Dentistry University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1

The analysis of the cerebral arteries, and cerebral blood flow, shows the importance of vascular pathogenetic mechanisms in the formation of autonomic disorders, headaches in young patients being treated with various forms of astheno-neurotic depressive disorders. The results of applying the method of transcranial Doppler in complex clinical and instrumental monitoring has shown that the inclusion of this method in the diagnostic system contributes to the solution of diagnostic, prognostic and tactical tasks.
Combined therapy of these disorders include short courses Diamox, Sermion, Aescusan, Semax under the control of ultrasound diagnostic techniques.
Key words: cerebral venous hemodynamics, ultrasound transcranial Doppler, Diacarb, Sermion, Aescusan (aescinum), Semax.
✉de_mar@bk.ru
For citation: Abramova M.F., Stepanova I.A., Novoselova S.N. et al. Questions and answers in ultrasonic therapy of disturbances of cerebral hemodynamics in young patients with venous encephalopathy. Consilium Medicum. 2016; 18 (9):

Регуляция вегетативных функций в организме происходит благодаря симпатической и парасимпатической нервной системе, согласованному взаимодействию механизмов по восстановлению (компенсаторному) гомеостатических параметров. Проанализированы различные факторы (причины), которые могут быть врожденными и приобретенными: от наследственно-конституциональных особенностей, неблагоприятного течения беременности и родов; гормонального дисбаланса; избыточной массы тела; перенесенных острых и хронических инфекций с высокой температурой до психотравмирующих социально-бытовых ситуаций; умственного и физического переутомления; наркоза при оперативных вмешательствах; неблагоприятных метеорологических условии; последствий травматического повреждения черепа и шейного отдела позвоночника, вызывающих нарушение этого взаимодействия и приводящие к клиническим проявлениям от симптомов вегетативной дисфункции до церебральных сосудистых катастроф.

Клиническая картина представлена разнообразными проявлениями (типами) расстройства вегетативной нервной системы (ВНС) с преобладанием дисфункции:

- симпатической нервной системы (учащение сердцебиения, повышение артериального давления, двигательное беспокойством, абдоминальный дискомфорт);
- парасимпатического отдела нервной системы (снижение давления, брадикардия, головокружение и слабость, затруднение дыхания, одышка, диспепсия, обмороки, абдоминальный дискомфорт).

Нарушения (недостаточность) ВНС у пациентов проявляются кризами с яркими вегетативными пароксизмами до панических атак. Для симпатоадреналового криза характерны: головная боль до рвоты, повышение давления, кардиалгия, гипертермия, но с похолоданием конечностей, чувство страха смерти. Для вагоинсулярного криза – головная боль, снижение давления, брадикардия, одышка, обмороки.

Встречается смешанная форма вегетативной дисфункции с сочетанием или чередованием симптомов: активация парасимпатической нервной системы часто заканчивается симпатическим кризом. У больных появляется красный дермографизм, гиперемия груди и лица, при этом – гипергидроз и акроцианоз, тремор кистей, субфебрилитет. Отмечен более тяжелый характер течения смешанных кризов.

Таким образом, вегетативная дисфункция (особенно пароксизмальные состояния) у пациентов наиболее часто представлены сосудистым типом нарушений: кардиальным, кардиоваскулярным, астеновегетативным, цереброваскулярным, синдромом периферических сосудистых нарушений.

К сожалению, пациентов с вегетативной дисфункцией обычно направляют только к неврологу или психиатру, проводится стандартное лечение: антидепрессанты (в более тяжелых случаях нейролептики) и случайный выбор из широкого ряда препаратов вазоактивного и ноотропного действия. Анализ результатов лечения обследуемых пациентов показал, что в достаточно большом проценте случаев полного излечения не наступает, а в ряде случаев отмечается и ухудшение самочувствия, что требует замены одних препаратов на другие. Эти пациенты годами посещают психотерапевтов, психиатров, неврологов и т.д.

Стереотип лечения (ведения) пациентов с преимущественно выраженными нарушениями ВНС зачастую не позволяет обратить внимание врачей на другие проявления (сосудистые церебральные симптомы): головные боли различного характера, тошноту, рвоту, головокружения, носовые кровотечения, обмороки, астенические симптомы. Как правило, эти симптомы приписываются астено-невротическим, депрессивным и т.д. состояниям. В очень редких случаях такие пациенты направляются на комплексное исследование церебральной и экстрацеребральной сосудистой системы (ультразвуковое исследование брахиоцефальных сосудов) [1, 2].

Метод транскраниальной допплерографии (ТКДГ) позволяет определить показатели мозгового кровотока (артерий, вен и венозных синусов) в норме и при патологии, определить возрастные особенности мозговой гемодинамики [3–6]. Как правило, в исследовании мозгового кровообращения при обследовании пациентов изучение артериальной гемодинамики всегда более предпочтительно, чем оценка венозного компонента. В настоящее время опытному исследователю при использовании методов ТКДГ или транскраниальнго дуплексного сканирования (ТКДС) доступны изучению базальные вены Розенталя, глубокие средние мозговые вены, прямой и поперечные синус, сигмовидные, пещеристые синусы, слияние синусов, большая мозговая вена [6–12].

Затруднения венозного оттока достаточно часто имеют «смазанную» (длительно) клиническую картину, так как анатомическое строение обеспечивает компенсацию и функциональное взаимодействие венозной и ликворной систем головного мозга – депонирование венозной крови через лакуны (синусы) мозга, всасывание ликвора через пахионовы грануляции. Но, при нарушении регуляторных механизмов, вначале возможно развитие венозного застоя, сбой метаболических процессов с нарастающими симптомами нарушения внутричерепного давления (выраженное повышение венозного давления, нарушения венозного и ликворного оттока из полости черепа, в тяжелых случаях до отека мозговой ткани). Исследование методом ТКДГ позволяет получить раннюю достоверную информацию о состоянии церебрального венозного кровотока: скорости венозного оттока по глубоким венам мозга, тонусе церебральных вен.

На значение венозной церебральной патологии для развития (патогенетических механизмов) церебральных сосудистых заболеваний головного мозга при гипертонической болезни, атеросклеротических поражениях указывается в доступной литературе [13–15].

У пациентов молодого возраста внимание к изучению церебрального кровотока привлек тот факт, что головные боли, ощущение тяжести, распирания, шума в голове, многими пациентами оценивались как основные, сочетались с головокружением, общей вялостью, нарушением сна, различными зрительными нарушениями и др. Проявления астеновегетативного синдрома часто встречается у пациентов детского и молодого возраста с проявлениями соединительнотканной недостаточности, которой всегда сопутствует флебопатия. Все эти симптомы являются критерием постановки диагноза церебральных венозных нарушений, венозной энцефалопатии [16–18].

Актуальность выбора терапии определяется длительностью существующих жалоб, интенсивностью клинических «ярких» проявлений и «смазанной», но не менее субъективно тяжелой клинической картиной у пациентов с проявлениями церебральной венозной патологии. Комплексный диагностический подход при выборе медикаментозной терапии нарушений венозной гемодинамики является патогенетически обоснованным и оптимальным. В настоящее время не только отсутствует алгоритм ведения (лечения) для пациентов с церебральными венозными нарушениями под контролем ультразвуковых методов (ТКДГ, ТКДС), МРТ-венография, во многих рекомендациях эти методики либо не упоминаются, либо замещаются другими методами исследования (электроэнцефалография, реоэнцефалография).

Для нормализации симптомов нарушения церебральной венозной гемодинамики (оттока) применяются диуретики и венотоники (это определение группы сложилось исторически). Основным препаратом, который играет большую роль в медикаментозной терапии церебральных венозных нарушений, является Диакарб фирмы «Акрихин». Отношение к этому препарату, только как к препарату «симптоматического лечения», не совсем корректно. По нашим данным, Диакарб (0,25 мг) имеет одно из решающих значений в восстановлении церебрального венозного оттока, об этом свидетельствуют и работы других исследователей [19]. При венозной энцефалопатии назначается также препарат из группы венотоников – Эскузан 20 мг (PharmaWernigerode), как дополняющий основное лечение.

В комплексное лечение включен препарат Сермион 10 мг компании «Пфайзер».Фармакотерапевтическая эффективность Сермиона определяется двумя основными свойствами: α-адреноблокирующим действием, приводящим к улучшению кровотока, и прямым воздействием на основные мозговые нейротрансмиттерные системы: норадренергическую, дофаминергическую и ацетилхолинергическую. [20].

Обязательным условием медикаментозных мероприятий мы считаем применение препаратов, влияющих на обмен веществ в тканях естественных медиаторов нервной и гуморальной регуляции (метаболическая терапия). К этой группе относится препарат Семакс 1% (метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин) [21–23].

Нами разработаны и успешно применяются варианты терапии (не менее 3 мес с повторными курсами) нарушений церебральной венозной гемодинамики у пациентов молодого возраста с выраженными нарушениями ВНС, паническими атаками под контролем методов ультразвуковой диагностики (уровень доказательности D).

Материалы и методы

Обследовано 97 пациентов молодого возраста 18–44 лет с различными проявлениями вегетативной дисфункции, проходивших лечение в «Клинике неврозов», а также находящихся на амбулаторном лечении в «Клинике неврозов» им. З.П.Соловьева и Институте психического здоровья и аддиктологии. Из них: 63% ранее был поставлен диагноз ВСД, 30% наблюдались по поводу невротических депрессий, 7% составили различные «кардиологические» заболевания.

Методы исследования

ТКДГ, ТКДС исследования сосудов головного мозга проводились допплеровскими анализаторами «Ангиодин-М» «БИОСС», СОНОМЕД-400 «СПЕКТРОМЕД» (Россия), универсальными экспертными ультразвуковыми сканерами

Таблица 1. Сравнение эффективности лечения в группах

Жалобы (симптомы)	Группа								
	до лечения			через 1 мес лечения			через 3 мес лечения		
	1-я	2-я	3-я	1-я	2-я	3-я	1-я	2-я	3-я
Головные боли	++++	++++	++++	+++	++	+++	++	-	+
Головокружения	+++	+++	+++	++	++	++	+	-	-
Панические атаки, обмороки, предобморочные состояния	++++	++++	++++	++++	++	+++	++	-	-
Нарушения сна	++++	+++	+++	+++	+	++	++	+	+
Метеозависмость	+++	+++	++++	++	-	+	++	+	++
Снижение памяти и внимания	+++	++	+++	+++	+	+	++	-	-
Повышенная утомляемость	++++	+++	++++	++	+	+	+	-	+

Примечание: «-» – субъективная оценка пациента эффективности лечения, суммарные данные оценочных шкал (шкалы интенсивности головной боли и качества жизни); «+» – выраженность симптома, расценивается пациентом, как «несущественный»; «++» – легкая выраженность, расценивается пациентом, как «влияет на работоспособность и ухудшает качество жизни»; «+++» – умеренная выраженность симптома, расценивается пациентом как «существенно влияет на качество жизни, ограничивает работоспособность и обычный режим жизни»; «++++» – выраженный симптом, расценивается пациентом, как «существенно влияет на качество жизни, ограничивает обычный режим жизни, вызывает тревогу, требует обращения к врачу для обследования и лечения, вызывает нетрудоспособность».

Таблица 2. Динамика клинических симптомов через 1 месяц терапии (%)

Клинические проявления	Группа					
	1-я	1А	2-я	2А	3-я	3А
Головные боли	100	76	100	49	100	62
Головокружения	85	70	78	61	83	60
Панические атаки	91	77	88	26	87	56
Нарушение сна	97	58	80	48	85	55
Метеочувствительность	96	80	90	48	97	55

Примечание. 1-я – контрольная группа до терапии; 1А – контрольная группа через 1 мес стандартной терапии; 2-я группа – до терапии D+S; 2А – через 1 мес после терапии D+S; 3-я группа – до терапии D+C; 3А – через 1 мес после терапии D+C; D – Диакарб, S – Сермион, С – Семакс.

ToshibaAplio 500 (Япония), GEVoluson 730 Expert (Германия), GE LogiqP5 (США), по стандартной методике с использованием импульсного режима и транскраниального зонда с частотой излучения 2 Мгц. Оценивались показатели линейной скорости кровотока (ЛСК) магистральных артерий головы, уровень периферического (сосудистого) сопротивления (индекс резистентности – ИР) а также подробно изучалось состояние венозного оттока по глубоким венам мозга, с применением новой медицинской технологии визуализации кавернозного синуса. Исследование кровотока по глубоким венам мозга проводилось через трансокципитальный доступ по технологии «multigate» («Ангиодин-М» «БИОСС») с одновременной регистрацией допплерограмм с различных глубин: 56 мм – прямого синуса, 65 мм – вены Галена.

Результаты

При осмотре и опросе пациентов основными жалобами были головные боли разной выраженности, чаще после сна утром, в течение дня или в вечернее время, после стрессовых состояний, резкой перемены погоды, длительной физической нагрузки. Головные боли характеризовались преимущественно как «распирающие» или «тупые» (в историях болезни обозначались как хронические, упорные), также у пациентов отмечался широкий спектр проявлений дисфункции ВНС, утомляемость, снижение работоспособности, ухудшение памяти, нарушения сна. При активном расспросе выявлялись жалобы на эпизодические носовые кровотечения, головокружения, предобморочные состояния, непереносимость духоты, метеозависимость.

Особое значение для субъективного состояния пациентов имели выраженные вегетативные проявления по типу пароксизмов, кризов (панические атаки). Отмечено, что клинические проявления вегетативной дисфункции в группах имели схожую картину, за исключением эпизодических пароксизмов (панических атак): симпатоадреналовых (41% пациентов) или вагоинсулярных (34% пациентов), у остальных пациентов регистрировались пароксизмы смешанного характера.

Различия по характеристике вегетативных пароксизмов сопровождалось и особенностями течения заболевания. Так пациенты с преобладающей активностью симпатической нервной системы были молодого возраста (18–26 лет), с непродолжительным течением заболевания (до 1 года), с интенсивными головными болями (ночными, утренними), частыми спонтанными носовыми кровотечениями – «фонтаном», нарушениями сна.

В группе пациентов с преобладанием парасимпатической активности было отмечен более старший возраст (от 27 до 44 лет), более длительное течение заболевания (1–5 лет), чаще преобладали астенические жалобы, головные боли меньшей интенсивности (в течение всего дня, после сна). Анализ вегетативных нарушений, проведенный методом кардиоритмографии по индексу Кердо, выявил преобладание активности симпатоадреналовой системы (симпатикотония) у 47% пациентов, у 39% – парасимпатической (ваготония), в 14% – определялась «эйтония».

Постоянство (показателей) церебрального кровотока поддерживает деятельность головного мозга.

Нарушения церебральной гемодинамики влияют на центральную и вегетативную нервные системы, со значительно ранним появлением симптомов дисфункции ВНС с изменением (нарушениями) состояния мозгового кровотока.

Пациенты 2-й группы (с преобладающим влиянием парасимпатического отдела ВНС) характеризовались гемодинамическими нарушениями, преимущественно в вертебрально-базилярном бассейне (относительно «низкими» ЛСК, снижением индекса периферического сопротивления (ИР до 0,40), умеренно выраженными наруше-

Таблица 3. Динамика клинических симптомов через 3 мес терапии (%)

Клинические проявления	Группа					
	1-я	1А	2-я	2А	3-я	3А
Головные боли	100	67	100	24	100	28
Головокружения	85	60	78	50	83	60
Панические атаки	91	70	88	16	87	53
Нарушение сна	97	40	80	35	85	40
Метеочувствительность	96	68	90	30	97	48

Примечание. 1-я – контрольная группа до терапии, 1А – контрольная группа через 3 мес после терапии. 2-я – до терапии D+S; 2А – через 3 мес после терапии D+S, 3-я – до терапии D+C; 3А – через 3 мес после терапии D+C; D – Диакарб, С – Сермион, С – Семакс.

ниями венозного оттока по глубоким венам мозга – ЛСК до 45 см/с.

По результатам исследования брахиоцефальных сосудов методом ТКДГ (ТКДС) отмечено, что пациенты 3-й группы (с преобладающим влиянием симпатоадреналовой системы) имели более высокие показатели ЛСК в каротидном и вертебрально-базилярном бассейне относительно 2-й группы (статистическая значимость $p<0,05$), более высокий индекс периферического сопротивления – ИР до 0,80 (статистическая значимость $p<0,01$), с выраженными нарушениями венозного оттока (ЛСК до 68 см/с по глубоким венам мозга; $p<0,05$). По анализу анамнестических данных – 78% всех обследованных имели «семейный варикозный анамнез», в детстве наблюдались вегетативной дисфункции (в т.ч. и пароксизмальные), 67% – занимались различными видами спорта, связанными с подъемом тяжестей, прыжками, кувырками, 41% – в анамнезе имели проявления ЛОР-патологии.

Для сравнения результатов лечения пациенты были распределены по группам:

- 1-я контрольная группа – 33 пациента (без учета данных ультразвуковой допплерографии – исследования церебрального кровотока не проводились). Была назначена «стандартная терапия» (психофармакотерапия, психотерапия, физиотерапия), схема лечения №1.
- 2-я группа – 34 пациента с симптомами повышенной активности симпатической системы.
- 3-я группа – 30 пациентов с преобладанием симптомов нарушения парасимпатической системы.

Медикаментозное лечение 2 и 3-й группам пациентов подбиралось с учетом жалоб, анамнеза, клиники, данных артериального и венозного церебрального кровотока (выявленных изменений церебральной гемодинамики – тонус, показатели ЛСК по артериям и венам). 2-й группе, с выраженными венозными нарушениями и ангиодистоническими проявлениями в виде повышения тонуса церебральных артерий, назначено лечение по схеме №2: Диакарб 0,25 мг + ницерголин (Сермион 10 мг 3 раза в сутки). 3-й группе – пациенты с выраженными венозными нарушениями и ангиодистоническими реакциями в виде снижения тонуса церебральных артерий – схема лечения №3: Диакарб 0,25 мг + Семакс 1%. В обеих группах назначался также Эскузан (20 мг) кратковременными курсами, дополняющий основное лечение венозных нарушений.

В табл. 1, 2 представлены результаты динамики клинических симптомов пациентов всех групп на фоне лечения.

Динамическое наблюдение за состоянием пациентов сопровождалось исследованием состояния церебрального кровотока (соответствие показателей ЛСК церебральных сосудов нормативным, коэффициент межполушарной асимметрии ЛСК, соотношение ЛСК передних и задних отделов Виллизиева круга, определение сосудистой реактивности при нагрузочных пробах, показатели периферического сопротивления в церебральных артериях, состояние венозного оттока на интраэкстракраниальных уровнях) проводились во всех группах через 1, 3 и 6 мес после начала терапии.

Отмечено, что улучшение – уменьшение интенсивности головных болей – отмечалось уже на 1 мес терапии в группах со схемами лечения №1 и 2 , что субъективно улучшало самочувствие пациентов (в виде уменьшения депрессивной симптоматики ближе ко 2 мес). В группе со схемой лечения №3 отмечался выраженный регресс когнитивных нарушений и астенических проявлений через 3 мес лечения. Причем, в группе с более выраженными венозными нарушениями и высокими цифрами сосудистого тонуса – положительная динамика нарастала ко 2 мес, а в группе с менее выраженными венозными нарушениями и сниженным тонусом достоверно улучшилась к 3 мес лечения. После проведенной комплексной патогенетической терапии через 3 мес отмечены выраженное улучшение состояния пациентов: практически отсутствуют или редкие головные боли, носовые кровотечения, головокружения, а также восстановление гемодинамических показателей. Регресс клинических проявлений венозной энцефалопатии в группах через 3 мес представлен в табл. 3.

Обсуждение

Не вызывает сомнений большая роль нарушений венозной гемодинамики в развитии различных клинических проявлений: головных болей, когнитивных нарушений и др. При наличии определенных причин (черепно-мозговых травм, аномалий строения сосудистой системы мозга, длительной артериальной гипертензии, наследственных факторов: особенности строения стенок вен, шейные компрессионные синдромы, резидуальный дизонтогенетический фон) присутствие венозных нарушений не всегда подвергается дискуссии. И у пациентов молодого возраста, с проявлениями астеновегетативной депрессивной симптоматики, эти нарушения не всегда берутся во внимание, и зачастую сосудистый (венозный и артериальный) фактор игнорируется. Вопросу церебральных венозных нарушений в клинической практике посвящено достаточно работ в отечественной и зарубежной литературе [24–31]. Показано, что симптомы венозной энцефалопатии достаточно часто «маскируются» различными неврологическими расстройствами.

Например, регионарные изменения тонуса внутричерепных вен приводят к венозной энцефалопатии, дистонической форме (первичная). При венозном застое в полости черепа (нарушения интра- и экстракраниальных путей оттока венозной крови) – проявляются симптомы вторичной венозной энцефалопатии.

Течение первичной формы венозной энцефалопатии сопровождается астеновегетативным, псевдотуморозно-гипертензивным и психопатологическим синдромами. Вторичная – проявляется преимущественно синдромами: гипертензивным (псевдотуморозным), рассеянного мелкоочагового поражения мозга, беттолепсией, астеническим (вегетативно-дистимический) и психопатологическим.

Венозные нарушения обусловлены избыточным кровенаполнением вен и венозных синусов и затруднением венозного оттока. Больные испытывают тяжесть в голове

или ощущение распирания. Могут регистрироваться более выраженные проявления в виде головокружений, потемнения в глазах, обмороков, легких психических расстройств. При этом у обследуемых пациентов головные боли, зачастую имеют яркую вегетативную «окраску».

Показано, что рецепторы мозговых вен и синусов реагируют на изменение уровня гормонов, медиаторов. В каудальном отделе ретикулярной формации ствола расположен вазомоторный центр, который контролируется со стороны диэнцефальной области и коры головного мозга. Дисбаланс центральных регуляторных механизмов сосудистого тонуса приводит к нарушению возбудимости и реактивности веномоторного центра, дисфункции симпатического и парасимпатического отделов ВНС, что проявляется различными ангиодистоническими паттернами [32].

При снижении тонуса церебральных вен страдает микроциркуляция, артериальная гемодинамика и метаболизм мозга [33–37]. Очевидно, поэтому клинические проявления и жалобы у пациентов, у которых регистрируются церебральные венозные нарушения, склонны к более длительному течению, имеют затяжной период восстановления. Хронические церебральные венозные нарушения (венозного оттока крови от головного мозга) клинически представлены энцефалопатией.

Изменяется (усиливается) продукция ликвора, повышается внутричерепное давления, нарушаются метаболические процессы. Эти пациенты страдают от головных болей, головокружений, нарушений сна, снижения активности и работоспособности – преобладает астенодепрессивная симптоматика. Клинические проявления венозной энцефалопатии, особенно с пароксизмами вегетативных нарушений по типу «панических атак», значительно ухудшают качество жизни, снижают трудоспособность, ухудшают прогноз при наличии других соматических заболеваний.

Опыт нашей работы показывает, что до сих пор не в полном объеме используются возможности современных инструментальных методов исследования, особенно у пациентов с функциональными (не только органическими) нарушениями. Необходимо проводить комплексное ультразвуковое исследование церебрального артериального и венозного кровотока с определением структурных и скоростных характеристик.

При выборе медикаментозной терапии церебральных венозных нарушений имеются определенные трудности, также отсутствует патогенетическое обоснование, возможно с этим связаны неудачи или кратковременность эффекта от «сосудистой» терапии «вслепую», игнорирующей диагностические методы.

Предложения проведения комплексной терапии препаратами разных групп поэтапно, с учетом различных стадий (периодов) изменений церебральной гемодинамики имеет патогенетическое обоснование. В литературе отмечено одно из фармакологических действий ацетазоламида – метаболическая ауторегуляция мозгового кровотока с вазодилятацией микроциркуляторного русла, в которое входят и венулы (флебо- и ликворотток). Учитывая, что при нарушениях церебрального венозного оттока чаще всего регистрируется усиление скорости венозного потока, то одной из причин его восстановления (снижения скорости) при приеме ацетазоламида является также вазодилятация венозных сосудов (так как нарушения возникают за счет либо сдавления–сужения, либо наличия анатомических препятствий). Предпочтение приема Диакарба зависит от его свойств – в отличие от осмотических диуретиков он подавляет активность карбоангидразы в сосудистых сплетениях желудочков головного мозга, что приводит к снижению продукции спинномозговой жидкости [19].

Сермион (5 мг, 10 мг) предложен нами, учитывая, что отмечен положительный эффект: антиоксидантное действие, снижение сосудистого сопротивления, улучшение синаптической пластичности, снижение апоптоза и как результат – улучшение кровоснабжения головного мозга с выра-

СЕРМИОН®

НИЦЕРГОЛИН



Сермион – препарат для лечения нарушения мозгового кровообращения у пациентов с артериальной гипертензией[1-7]

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ СЕРМИОН® (НИЦЕРГОЛИН)[1-3]

СЕРМИОН® (ницерголин): Ницерголин – производное эрголина, улучшает метаболические и гемодинамические процессы в головном мозге, снижает агрегацию тромбоцитов и улучшает гемореологические показатели крови, повышает скорость кровотока в верхних и нижних конечностях, проявляет альфа-1-адреноблокирующее действие, приводящее к улучшению кровотока. На фоне применения препарата увеличивается активность норадренергической, дофаминергической и ацетилхолинергической церебральных систем, что способствует оптимизации когнитивных процессов. В результате длительной терапии ницерголином наблюдается стойкое улучшение когнитивных функций и уменьшение выраженности поведенческих нарушений, связанных с деменцией. Прием пищи не оказывает существенного влияния на степень и скорость всасывания ницерголина. Фармакокинетика ницерголина в дозах до 60 мг – линейная, не меняется от возраста пациента.

ПОКАЗАНИЯ: Симптоматическая терапия когнитивных нарушений, в том числе деменции при хронических цереброваскулярных и органических поражениях головного мозга, сопровождающихся снижением памяти, концентрации внимания, мышления, активности, повышенной утомляемостью, эмоциональными расстройствами.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: недавно перенесенный инфаркт миокарда, острое кровотечение, выраженная брадикардия, нарушение ортостатической регуляции, повышенная чувствительность к ницерголину другим производным эрготамина или другим компонентам препарата, дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, возраст до 18 лет, беременность, период грудного вскармливания.

ДОЗИРОВКА И ПРИМЕНЕНИЕ: таблетки 30 мг: внутрь, запивая небольшим объемом жидкости, не разжевывая. При сосудистой деменции Рекомендованная суточная доза составляет 30 – 60 мг в зависимости от тяжести симптомов и индивидуального ответа на лечение у пациента. Суточную дозу в 30 мг рекомендуется принимать за завтраком. Больным с нарушением функции почек (сывороточный креатинин ≥ 2 мг/дл) Сермион® рекомендуется применять в более низких терапевтических дозах. На когнитивные нарушения препарат действует постепенно, поэтому его следует принимать в течение длительного времени, при этом врач должен периодически (по крайней мере каждые 6 месяцев) оценивать эффект лечения и целесообразность его продолжения.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: Частые - ощущение дискомфорта в животе. Нечастые – психомоторное возбуждение, спутанность сознания, бессонница, сонливость, головокружение, головная боль, снижение артериального давления (АД), в основном после парентерального введения, «приливы» крови к коже лица, диарея, запор, тошнота, диспептические явления, кожный зуд, повышение концентрации мочевой кислоты в крови (этот эффект не зависит от дозы и длительности терапии). Частота неизвестна - ощущение жара, кожные высыпания, аллергические реакции в виде кожного зуда и сыпи. Была отмечена связь развития фиброза (например, легочного, сердечного, клапанов сердца и ретроперитонеального) при применении алкалоидов спорыньи, обладающих агонистической активностью по отношению к 5HT2B рецепторам серотонина. Симптомы эрготизма (включая тошноту, рвоту, диарею, боль в области живота и периферическую вазоконстрикцию) отмечались при приеме некоторых алкалоидов спорыньи и их производных.

ПЕРЕДОЗИРОВКА: Симптомы: преходящее выраженное снижение АД. Специального лечения обычно не требуется, больному достаточно на несколько минут принять горизонтальное положение. В исключительных случаях при резком нарушении кровоснабжения головного мозга и сердца рекомендуется введение симпатомиметических средств под постоянным контролем АД.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: в терапевтических дозах Сермион® при однократном или многократном применении ницерголина может отмечаться снижение систолического и в большей степени диастолического артериального давления у пациентов с нормальными показателями и с повышенным артериальным давлением.

Список литературы:

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Сермион® П N011253/01-281212.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Сермион® П N012181/01-061115.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Сермион®, лиофилизат.
4. Bes A, Orgogozo JM, Poncet M, Rancurel G, Weber M, Bertholom N, et al. A 24-month, double-blind, placebo-controlled multicentre pilot study of the efficacy and safety of nicergoline 60 mg per day in elderly hypertensive patients with leukoaraiosis. European journal of neurology. 1999;6(3):313-22.
5. Asai S, et al. Nicergoline enhances glutamate re-uptake and protects against brain damage in rat global brain ischemia // Eur. J. Pharmacol. 1999. Vol. 383, № 3. P. 267–274.
6. Caraci F. et al. Nicergoline, a drug used for age-dependent cognitive impairment, protects cultured neurons against β-amyloid toxicity // Brain Res. 2005. Vol. 1047, № 1. P. 30–37.
7. Mizuno T. et al. Protective effects of nicergoline against neuronal cell death induced by activated microglia and astrocytes // Brain Res. 2005. Vol. 1066, № 1. P. 78–85.

ООО «Пфайзер»: 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10,
БЦ «Башня на Набережной» (блок С),
тел.: (495) 287-5000, факс: (495) 287-5300.
www.pfizerprofi.ru

Реклама

PP-SER-RU-5-0007-07.09.2016

женным действием (p<0,01) на когнитивный, функциональный статус (улучшение внимания, памяти) при лечении пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией, артериальной гипертензией, в восстановительном периоде после ишемического инсульта и транзиторной ишемической атаки.

Препарат Семакс 1% (Российская компания ЗАО «Инновационный научно-производственный центр «Пептоген») – относится к препаратам метаболического ряда, улучшающих обмен веществ в тканях естественных медиаторов центральной нервной системы; основная роль – поддержание динамического гомеостаза нервной ткани в норме при разнообразной патологии, включая ишемические церебральные расстройства, с ноотропным, психостимулирующим, нейрозащитным, антиоксидантным и антигипоксическим действием.

Определено позитивное влияние Семакса на показатели вегетативной регуляции. Включение Семакса в комплекс восстановительной терапии способствует повышению активности парасимпатического отдела ВНС, снижению вклада церебральных эрготропных и гуморально-метаболических влияний в вегетативную регуляцию.

Выводы

1. Выявление изменений церебральной гемодинамики при венозных энцефалопатиях с выраженными вегетативными и невротическими проявлениями, позволяет объективизировать церебральные сосудистые нарушения, что необходимо для проведения дифференцированной патогенетической терапии.
2. Нарушения церебрального венозного оттока рассматриваются как важный аспект проблемы головной боли у пациентов молодого возраста, являются одним из существенных факторов клинического течения функциональных заболеваний.
3. Церебральные венозные нарушения усугубляют течение дисциркуляторных нарушений (до вегетативных кризов), затрудняют лечение (без своевременной коррекции) и могут становиться причиной увеличения длительности заболевания, отсутствия терапевтического эффекта.
4. Неинвазивная методика ультразвуковой допплерографии позволяет не только выявить различные нарушения церебральной гемодинамики, но и проследить их динамику на фоне лечения, что дает возможность объективизировать эффективность терапии. Терапия может быть скорректирована и направлена на восстановление и поддержание адекватных механизмов регуляции мозгового кровотока в зависимости от выявленных изменений.

Таким образом, на основании результатов комплексного обследования представлены клинические и гемодинамические особенности нарушений ВНС у пациентов молодого возраста.

Литература/References

1. Шумилина М.В., Спиридонов А.А. Особенности церебральной гемодинамики при цефалгическом синдроме. В кн.: Современные методы ультразвуковой диагностики заболеваний сердца, сосудов и внутренних органов. М., 1996; с. 106–107. / Shumilina M.V., Spiridonov A.A. Osobennosti tserebral'noi gemodinamiki pri tsefalgicheskom sindrome. V kn.: Sovremennye metody ul'trazvukovoi diagnostiki zabolevanii serdtsa, sosudov i vnutrennikh organov. M., 1996; s. 106–107. [in Russian]
2. Шумилина М.В., Горбунова Е.В. Комплексная ультразвуковая диагностика нарушений венозного оттока. Клиническая физиология кровообращения. 2009; 3: 21–29. / Shumilina M.V., Gorbunova E.V. Kompleksnaia ul'trazvukovaia diagnostika narushenii venoznogo ottoka. Klinicheskaia fiziologiia krovoobrashcheniia. 2009; 3: 21–29. [in Russian]
3. Aaslid R, Markwalder T, Nornes H. Noninvasiv transcranial Doppler ultrasaund recording of flow velocity in basal cerebral arteries. Neurosurgery 1982; 57: 769–74.
4. Aaslid R. Assesment of Cerebral Autoregulation Dynamics From Simultaneous Arterial and Venous Transcranial Doppler Recordings in Humans. Stroke 1991; 22 (9): 1148–54.
5. Valdueza J. Venous transcranial doppler ultrasound monitoring in acute dural sinus trombosis. Report of two cases. Stroke 1995; 26: 1196–99.
6. Valdueza J, Schimierer K, Mehraein S, Einhaupl K. Assesment of normal flow velocity in basal cerebral veins. A transcranial doppler ultrasound study. Stroke 1996; 27: 1221–25.
7. Шумилина М.В. Какие вопросы должны быть отражены в заключение по ультразвуковой диагностике патологии брахиоцефальных сосудов. Клиническая физиология кровообращения НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН. 2009; 4: 5–15. / Shumilina M.V. Kakie voprosy dolzhny byt' otrazheny v zakliuchenie po ul'trazvukovoi diagnostike patologii brakhiotsefal'nykh sosudov. Klinicheskaia fiziologiia krovoobrashcheniia NTsSSKh im. A.N.Bakuleva RAMN. 2009; 4: 5–15. [in Russian]
8. Андреев А.В. Современное состояние методов неинвазивной диагностики в медицине. Материалы IX Международной конференции Ангиодоп-2002. Сочи, 2002. 16–30. / Andreev A.B. Sovremennoe sostoianie metodov neinvazivnoi diagnostiki v meditsine. Materialy IX Mezhdunarodnoi konferentsii Angiodop-2002. Sochi, 2002. 16–30. [in Russian]
9. Андреев А.В., Лобанова Л.В., Ермолин И.Е. Транскраниальная допплерография и вариационная пульсометрия в диагностике церебральных ангиодистоний у детей. Журнал невропатологии и психиатрии. 1994; 3: 22–23. / Andreev A.V., Lobanova L.V., Ermolin I.E. Transkranial'naia dopplerografiia i variatsionnaia pul'sometriia v diagnostike tserebral'nykh angiodistonii u detei. Zhurnal nevropatologii i psikhiatrii. 1994; 3: 22–23. [in Russian]
10. Шахнович В.А. Нарушение венозного кровообращения головного мозга по данным транскраниальной допплерографии. В кн.: Ультразвуковая допплеровская диагностика сосудистых заболеваний. Под. ред. Ю.М. Никитина, А.И. Труханова. М.: Видар, 1998; с. 355–400. / Shakhnovich V.A. Narushenie venoznogo krovoobrashcheniia golovnogo mozga po dannym transkranial'noi dopplerografii. V kn.: Ul'trazvukovaia dopplerovskaia diagnostika sosudistykh zabolevanii. Pod. red. Iu.M. Nikitina, A.I. Trukhanova. M.: Vidar, 1998; s. 355–400. [in Russian]
11. Абрамова М.Ф. Ультразвуковые методы диагностики сосудистых нарушений головного мозга. Неврология детского возраста. Под ред. А.С.Петрухина. М.: Медицина, 2004. / Abramova M.F. Ul'trazvukovye metody diagnostiki sosudistykh narushenii golovnogo mozga. Nevrologiia detskogo vozrasta. Pod red. A.S.Petrukhina. M.: Meditsina, 2004. [in Russian]
12. Бокерия Л.А., Абрамова М.Ф. ,Степанова И.А. и др. К вопросу о стандартизации ультразвуковых исследований брахиоцефальных сосудов у детей. Клиническая физиология кровообращения НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН. 2014; 3: 46–56. / Bokeriia L.A., Abramova M.F. ,Stepanova I.A. i dr. K voprosu o standartizatsii ul'trazvukovykh issledovanii brakhiotsefal'nykh sosudov u detei. Klinicheskaia fiziologiia krovoobrashcheniia NTsSSKh im. A.N.Bakuleva RAMN. 2014; 3: 46–56. [in Russian]
13. Никитин Ю.М., Труханов А.И. Ультразвуковая допплеровская диагностика в клинике. МИК, 2004. / Nikitin Iu.M., Trukhanov A.I. Ul'trazvukovaia dopplerovskaia diagnostika v klinike. MIK, 2004. [in Russian]
14. Шумилина М.В. Нарушения венозного церебрального кровообращения у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2003. / Shumilina M.V. Narusheniia venoznogo tserebral'nogo krovoobrashcheniia u patsientov s serdechno-sosudistoi patologiei. Dis. d-ra med. nauk. M., 2003. [in Russian]
15. Белова Л.А., Машин В.В. Венозная дисциркуляция при хронических формах цереброваскулярной патологии. Ульяновск: УлГУ, 2015. / Belova L.A., Mashin V.V. Venoznaia distsirkuliatsiia pri khronicheskikh formakh tserebrovaskuliarnoi patologii. Ul'ianovsk: UlGU, 2015. [in Russian]
16. Шмидт Е.И. О диагностике сосудистых поражений мозга. Неврологические и психиатрические аспекты ранних форм цереброваскулярной патологии. Тр. Акад. мед. наук СССР. М.: Медицина, 1986; 1: 52–7. / Shmidt E.I. O diagnostike sosudistykh porazhenii mozga. Nevrologicheskie i psikhiatricheskie aspekty rannikh form tserebrovaskuliarnoi patologii. Tr. Akad. med. nauk SSSR. M.: Meditsina, 1986; 1: 52–7. [in Russian]
17. Шмидт Е.И. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 1985; 9: 1284–8. / Shmidt E.I. Klassifikatsiia sosudistykh porazhenii golovnogo i spinnogo mozga. Zhurn. nevrologii i psikhiatrii im. S.S.Korsakova. 1985; 9: 1284–8. [in Russian]
18. Бердичевский М.Я. Венозная дисциркуляторная патология головного мозга. М.: Медицина, 1989. / Berdichevskii M.Ia. Venoznaia distsirkuliatornaia patologiia golovnogo mozga. M.: Meditsina, 1989. [in Russian]
19. Effect of Acetazolamide on Visual Function in Patients With Idiopathic Intracranial Hypertension and Mild Visual Loss: The Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial JAMA 2014; 311 (16): 1641–51.

20. Касумова Ф.З. Сермион в лечении дисциркуляторной энцефалопатии у больных с артериальной гипертензией. РМЖ. 2008; 2: 24–5. / Kasumova F.Z. Sermion v lechenii distsirkuliatornoi entsefalopatii u bol'nykh s arterial'noi gipertenziei. RMZh. 2008; 2: 24–5. [in Russian]
21. Иванова Н.Е. Результаты применения препарата Семакс при когнитивных нарушениях в остром периоде ишемического инсульта и при хронической ишемии мозга. Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. 2012; 2. / Ivanova N.E. Rezul'taty primeneniia preparata Semaks pri kognitivnykh narusheniiakh v ostrom periode ishemicheskogo insul'ta i pri khronicheskoi ishemii mozga. Effektivnaia farmakoterapiia. Nevrologiia i psikhiatriia. 2012; 2. [in Russian]
22. Полякова А.В. Нейропротективная терапия вне терапевтического окна: возможности Семакса. Вестн. неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2014; 5: 54. / Poliakova A.V. Neiroprotektivnaia terapiia vne terapevticheskogo okna: vozmozhnosti Semaksa. Vestn. nevrologii, psikhiatrii i neirokhirurgii. 2014; 5: 54. [in Russian]
23. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Чуканова Е.И. Семакс в профилактике прогрессирования и развития обострений у больных с дисциркуляторной энцефалопатией. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2005; 2. / Gusev E.I., Skvortsova V.I., Chukanova E.I. Semaks v profilaktike progressirovaniia i razvitiia obostrenii u bol'nykh s distsirkuliatornoi entsefalopatiei. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S.Korsakova. 2005; 2. [in Russian]
24. Шумилина М.В., Бузиашвили Ю.И. Основные принципы коррекции нарушений венозного церебрального кровообращения. Бюллетень НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН. 2005; 6 (2): 141–50. / Shumilina M.V., Buziashvili Iu.I. Osnovnye printsipy korrektsii narushenii venoznogo tserebral'nogo krovoobrashcheniia. Biulleten' NTsSSKh im. A.N.Bakuleva RAMN. 2005; 6 (2): 141–50. [in Russian]
25. Стулин И.Д., Карлов В.А., Скорунский И.А. и др. О некоторых возможностях ультразвуковых методов в оценке состояния венозного компонента церебральной гемодинамики. Невропатол. и психиатр. 1981; 2: 65–8. / Stulin I.D., Karlov V.A., Skorunskii I.A. i dr. O nekotorykh vozmozhnostiakh ul'trazvukovykh metodov v otsenke sostoianiia venoznogo komponenta tserebral'noi gemodinamiki. Nevropatol. i psikhiatr. 1981; 2: 65–8. [in Russian]
26. Стулин И.Д., Тардов М.В., Кунельская Н.Л и др. Церебральный гемодинамический резерв при различных патологических состояниях. Клиническая физиология кровообращения НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН. 2015; 4: 46–52. / Stulin I.D., Tardov M.V., Kunel'skaia N.L i dr. Tserebral'nyi gemodinamicheskii rezerv pri razlichnykh patologicheskikh sostoianiiakh. Klinicheskaia fiziologiia krovoobrashcheniia NTsSSKh im. A.N.Bakuleva RAMN. 2015; 4: 46–52. [in Russian]
27. Stolz E, Jauss M, Horning C. Cerebral venous anatomy in color-coded duplex sonography. What is possible in non-contrast enhanced TCCD? New trends in cerebral haemodynamics and neurosonology. Eds. J Kligelhofer, E Bartels, B Riglenshtein. 1997; 312–9.
28. Baumgartner RW, Gonner F, Muri R. Normal haemodynamics in cerebral veins and sinuses: a transcranial color-coded duplex sonography study. New trends in cerebral haemodynamics and neurosonology. Eds. J Kligelhofer, E Bartels, B Riglenshtein. 1997; p. 312–9.
29. Bode H. Pediatric application of transcranial Doppler sonography. Wien; N.y.: Springer Verlag, 1988.
30. Никитин Ю.М., Труханов А.И. Ультразвуковая допплеровская диагностика в клинике. М.–Иваново: МИК, 2004. / Nikitin Iu.M., Trukhanov A.I. Ul'trazvukovaia dopplerovskaia diagnostika v klinike. M.–Ivanovo: MIK, 2004. [in Russian]
31. Абрамова М.Ф., Андреев А.В. Венозные дисгемии и вертеброгенная недостаточность церебральной гемодинамики у детей. Ультразвуковая допплерографическая диагностика в клинике. Под ред. Ю.М.Никитина, А.И.Труханова. М.–Иваново: МИК, 2004; с. 159–80. / Abramova M.F., Andreev A.V. Venoznye disgemii i vertebrogennaia nedostatochnost' tserebral'noi gemodinamiki u detei. Ul'trazvukovaia dopplerograficheskaia diagnostika v klinike. Pod red. Iu.M.Nikitina, A.I.Trukhanova. M.–Ivanovo: MIK, 2004; s. 159–80. [in Russian]
32. Холоденко М.И. К учению о рефлексах с вен и мозговых оболочек. Физиологический журнал СССР. 1952; 1 (38): 46–52. / Kholodenko M.I. K ucheniiu o refleksakh s ven i mozgovykh obolochek. Fiziologicheskii zhurnal SSSR. 1952; 1 (38):46–52. [in Russian]
33. Одинак М.М., Михайленко А.А., Иванов Ю.С., Семин Г.Ф.. Сосудистые заболевания головного мозга. СПб.: Гиппократ, 1997. / Odinak M.M., Mikhailenko A.A., Ivanov Iu.S., Semin G.F.. Sosudistye zabolevaniia golovnogo mozga. SPb.: Gippokrat, 1997. [in Russian]
34. Бердичевскнй М.Я., Музлаева Г.Г., Литвененко Д.В. и др. Современные аспекты диагностики и лечения нарушений венозного кровообращения головного мозга. Неврологический журн. 2004; 2: 47–51. / Berdichevskni M.Ia., Muzlaeva G.G., Litvenenko D.V. i dr. Sovremennye aspekty diagnostiki i lecheniia narushenii venoznogo krovoobrashcheniia golovnogo mozga. Nevrologicheskii zhur. 2004; 2: 47–51. [in Russian]
35. Бердичевскнй М.Я. К вопросу о диагнозе «венозная энцефалопатия». В кн.: Венозная патология головного и спинного мозга. Краснодар: Советская Кубань, 1979; с. 31–2. / Berdichevskni M.Ia. K voprosu o diagnoze «venoznaia entsefalopatiia». V kn.: Venoznaia patologiia golovnogo i spinnogo mozga. Krasnodar: Sovetskaia Kuban', 1979; s. 31–2. [in Russian]
36. Шток В.Н. Головная боль: патогенетические типы и подходы к патогенетической терапии. Рус. мед. журн. 1998; 6 (1): 27–31. / Shtok V.N. Golovnaia bol': patogeneticheskie tipy i podkhody k patogeneticheskoi terapii. Rus. med. zhurn. 1998; 6 (1): 27–31. [in Russian]
37. Трошин В.Д. Семенова Е.П., Лаптев А.В. и др. Венозная дисфункция в патогенезе и клинике сосудистых поражений мозга. В кн.: Сосудистые заболевания нервной системы. М., 1986; с. 103–4. / Troshin V.D. Semenova E.P., Laptev A.V. i dr. Venoznaia disfunktsiia v patogeneze i klinike sosudistykh porazhenii mozga. V kn.: Sosudistye zabolevaniia nervnoi sistemy. M., 1986; s. 103–4. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Абрамова Марина Федоровна – канд. мед. наук, врач выс. кат., зав. лаб. цереброваскулярной патологии детского возраста, каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: de_mar@bk.ru

Степанова Ирина Алексеевна – ст. науч. сотр. лаб. цереброваскулярной патологии детского возраста, каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Новоселова Светлана Николаевна – ст. науч. сотр. лаб. цереброваскулярной патологии детского возраста, каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Добровольский Александр Павлович – канд. мед. наук, доцент каф. психотерапии психолого-социального факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова, ген. директор Института психологического здоровья и аддиктологии

Цыганков Борис Дмитриевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. психиатрии, наркологии и психотерапии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И.Евдокимова, гл. внештатный специалист-психиатр по ЦФО

Клинические особенности нарушений церебральной венозной гемодинамики у детей: возможности терапии под контролем ультразвуковой диагностики

М.Ф.Абрамова✉, С.Н.Новоселова, И.А.Степанова, Н.С.Шурупова

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

В генезе хронической цереброваскулярной патологии, клинически часто проявляющейся энцефалопатией, большое значение (иногда определяющее) имеют нарушения церебрального венозного кровообращения, причем исследованиям, трактовке результатов и даже терминологии этого компонента общей гемодинамики уделяется недостаточно внимания. Клинико-ультразвуковые обследования проведены более 6 тыс. детей (от 1 года до 18 лет). Выявлены и определены степени выраженности церебральных венозных нарушений. Предложены схемы комплексного лечения этих нарушений: Диакарб – короткими курсами, ноотропные (Семакс) и вазоактивные (Эскузан) препараты под контролем методов ультразвуковой диагностики.

Ключевые слова: церебральная венозная гемодинамика, дети, ультразвуковая транскраниальная допплерография, ацетазоламид, Семакс, Эскузан (эсцин).

✉de_mar@bk.ru

Для цитирования: Абрамова М.Ф., Новоселова С.Н., Степанова И.А., Шурупова Н.С. Клинические особенности нарушений церебральной венозной гемодинамики у детей: возможности терапии под контролем ультразвуковой диагностики. Consilium Medicum. 2016; 18 (9):

?

M.F.Abramova✉, S.N.Novoselova, I.A.Stepanova, N.S.Shurupova

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

✉de_mar@bk.ru

For citation: Abramova M.F., Novoselova S.N., Stepanova I.A., Shurupova N.S. Consilium Medicum. 2016; 18 (9):

В отечественной литературе М.И.Холоденко в 1957 г. впервые описана венозная энцефалопатия, развившаяся при венозном застое головного мозга [1]. М.Я.Бердичевский выделил формы венозной энцефалопатии: застойно-гипоксическую и дистоническую (наиболее часто встречающуюся в клинической практике) [2]. В.Д.Трошиным и соавт. (1999 г.) представлены формы клинических расстройств венозной гемодинамики: застой и энцефалопатия, а в последующих публикациях «венозная энцефалопатия» описывается как симптом [3, 4]. Таким образом, вопрос о наличии клинических проявлений и даже возможности применения терминов «венозная энцефалопатия» или «венозная дисциркуляторная энцефалопатия», «венозная дисгемия» продолжает дискутироваться [3–5].

Начало детской клинической флебологии представлено работами отечественных ученых 1990-х годов [3, 6–10], но в большинстве руководств по детской неврологии описывают лишь острую венозную гиперемию мозга и синустромбозы. Другие же формы церебральной венозной патологии представлены (единичные публикации) только у взрослых пациентов [7, 8, 12].

Течение, прогноз и назначение патогенетически направленной терапии у большинства пациентов зависят от диагностических возможностей выявления и определения степени выраженности венозных нарушений. К сожалению, наиболее хорошо изучены параметры артериального кровотока, а наличие существующего артерио-венозного неравноправия обьясняется анатомо-физиологическими особенностями и трудностью обьективизации параметров венозного кровотока [5]. В настоящее время основой диагностического алгоритма сосудистых заболеваний являются ультразвуковые методы [5–10, 12–16]. И в детской практике, наряду с традиционными методами исследования (эхоэнцефалография, реоэнцефалография, электроэнцефалография), врачи все чаще направляют пациентов на исследования методом ультразвуковой допплерографии. Ультразвуковая допплерография относится к скрининговому, неинвазивному методу и позволяет даже при отсутствии клинических проявлений и при минимальном количестве предъявляемых жалоб выявить нарушения (структурные и/или функциональные) сосудистого характера (артериального, венозного), рекомендовать обоснованную медикаментозную терапию.

Анализ клинико-ультразвуковых исследований (1999–2016 гг.) более 6 тыс. детей (от 1 года до 18 лет) на базе детской неврологической консультативной поликлиники при Морозовской детской больнице г. Москвы позволяет представить данные показателей нормы и патологии скоростей кровотока по церебральным артериям и глубоким венам и синусам мозга: вене Галена, прямому и кавернозным синусам и разработанные модификации функциональных проб для детей разного возраста [13, 14].

Венозная система мозга обеспечивает постоянство мозгового кровотока физиологическими компенсаторными реакциями, нарушение которых может привести к задержке венозного оттока до венозного застоя. Наиболее частой формой проявления нарушений венозного церебрального кровообращении является венозная энцефалопатия. В литературе представлены синдромы венозной энцефалопатии: астеновегетативный, псевдотуморозно-гипертен-

зионный, полиморфный, беттолепсии, психопатологический, инсультообразный, терминальных и претерминальных судорог [1–7]. Астеновегетативный и псевдотуморозно-гипертензионный синдромы наиболее часто встречаются в клинической практике.

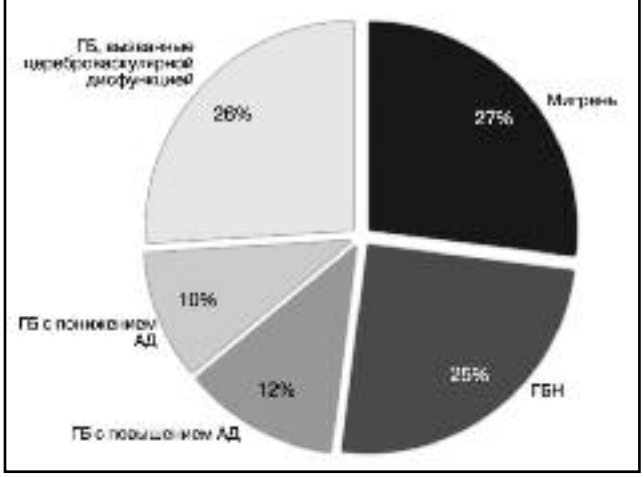
В физиологических условиях любое физическое напряжение является моделью затруднения церебрального венозного оттока, которое, как правило, кратковременно, легко компенсируется и не имеет последствий. Подобное затруднение церебрального венозного оттока может возникнуть и при нарушении тонуса стенки венозных сосудов, аномалиях строения (церебральных вен, впадающих в синусы, гипоплазии, аплазии синусов мозга). «Венозные дистонии», по мнению В.М.Трошина [3, 4], возникают из-за нарушения центральных регуляторных механизмов сосудистого тонуса. Но в детской амбулаторной практике «наличию» церебральных венозных нарушений, связи их со структурными анатомическими нарушениями не уделяется должного внимания, что приводит к недостаточной оценке этой патологии. По нашим данным венозные дисгемии являются ведущими в патогенезе головных болей (ГБ) у 26% школьников [9, 10].

Проявления астеновегетативного синдрома часто встречаются у пациентов с соединительнотканной недостаточностью (костные деформации, гипермобильность суставов, множественные грыжи, пролапс митрального клапана, варикоцеле и др), которой всегда сопутствует флебопатия.

Длительный венозный застой с гипоксией и гиперкапнией приводит к нарушению компенсаторных механизмов с нарушением метаболических процессов, развитием флебогипертензии и затруднением ликвороциркуляции и венозного оттока из полости черепа с возможным развитием отека мозговой ткани. Таким образом, анатомические и функциональные особенности (нарушения) церебрального венозного кровообращения (отток венозной крови и резорбция ликвора через пахионовы грануляции в венозные синусы головного мозга, тесная связь флебо- и ликвороциркуляции) могут являться причиной гипертензивных нарушений – от субклинических до развития внутричерепной венозной гипертензии и вероятности развития отека головного мозга. Но эти же особенности обеспечивают компенсаторные механизмы венозной системы в случае длительных нарушений. Таким образом, у пациентов с нарушениями церебрального венозного оттока и проявлениями венозной энцефалопатии проблема восстановления флебо- и ликвороциркуляции (гипертензии) является основной и определяет актуальность выбора медикаментозных средств, с обязательным учетом состояния венозного церебрального оттока. Наиболее оптимальным в диагностике является системный подход в оценке этиологии, клиники и патогенеза и медикаментозной терапии нарушений венозной гемодинамики.

Вопросы терапии церебральных венозных нарушений также достаточно сложны, постоянно дискутируются, отсутствуют схемы лечения. Несомненно, что комплексная терапия препаратами разных групп имеет патогенетическое обоснование и дает возможность влиять на разные этапы развития симптомов. Для нормализации церебрального венозного оттока применяются венотонизирующие и диуретические препараты. Препаратами базовой терапии исторически считаются венотоники: растительного (Эскузан, дигидроэрготамин мезилат, эрготамин, и др.) и синтетического (Детралекс) происхождения, которые используют для лечения варикозной болезни конечностей или как дополняющее основное лечение при венозной энцефалопатии. Но большую роль в терапии венозных нарушений играют препараты «симптоматического лечения» – диуретики. Основным препаратом диуретического ряда является ацетазоламид (Диакарб) компании «Акрихин». В течение 17 лет с использованием клинических и гемодинамических данных нарушений церебральной венозной гемодинамики у детей нами разработаны схемы лечения этих нарушений под контролем методов ультразвуковой диагностики (уровень доказательности D). В комплексном лечении применялась нейрометаболическая терапия (препарат Семакс), влияющая на обмен веществ в тканях естественных медиаторов нервной и гуморальной регуляции [11]. Также в схему комплексного лечения предложен препарат Эскузан (экстракт из семян конского каштана – эсцин), который в разных экспериментальных моделях оказывает антиэкссудативное и венотонизирующее действие.

Рис. 1. Распределение ГБ у детей.



Из 6 тыс. обследованных пациентов детского возраста выделены 1200 детей в возрасте 3–16 лет с жалобами на ГБ. Распределение пациентов по возрасту и полу: до 5 лет – 70 (5,9%) детей, 5–9 лет – 385 (32,1%) детей, 9–18 лет – 745 (62%) детей. Из них девочек – 673 (56,1%), мальчиков – 527 (43,9%).

Распределение ГБ у детей (МКГБ II) представлено на рис. 1.

Таким образом, ГБ, вызванные нарушением церебральной дисфункцией (относятся к группе неклассифицированных), занимают такой же процент (26%), как и мигрень (27%) и ГБ напряжения – ГБН (25%) и являются определяющими в клинической картине церебральных венозных нарушений.

Объективно эти ГБ имеют очень характерные признаки, хорошо описываются пациентами любого возраста: распирающего характера в затылочной и теменной областях (90–100%), возникающие (преимущественно) во время или после ночного и дневного сна (76–92%).

Часто усиление ГБ отмечено после физических упражнений (наклонов, прыжков, кувырков), нарастает при движениях головой, после уроков в школе (длительная статическая поза), при перемене атмосферного давления, смене климатических условий, температуры окружающей среды (97%).

Часто сопровождаются тошнотой и рвотой (у 40%), шумом в ушах (35%), головокружением (30%). Отмечен симптом, который, как правило, выявлялся только при активном расспросе детей и их родителей и который обычно не принимался во внимание неврологами – носовые кровотечения (НК), обильные, спонтанные, в ночное время в виде «фонтана» (у 60% детей). Дети направляются к оториноларингологам, проводятся хирургические процедуры и т.д. (без положительных результатов). У 80% пациентов регистрируются нарушения со стороны вегетативной нервной системы (сонливость, кратковременная повышенная возбудимость, расстройство сна), снижение когнитивных функций, снижение памяти. У 67% детей выявлены основные признаки системного вовлечения соединительной ткани (внешние, висцеральные).

Таблица 1. Результаты клинических проявлений у детей на фоне комплексной терапии через 1 мес

Клинические проявления	I		II		III	
	I	IA	II	IIA	III	IIIA
ГБ	100%	62%	100%	37%	100%	22%
НК	69%	43%	63%	33%	71%	5 %
Головокружение	63%	34%	66%	20%	68%	10%
Нарушение сна	51%	42%	56%	20%	53%	8%
Метеочувствительность	77%	30%	77%	45%	69%	20%

Примечание. I – контрольная группа: до терапии, IA – через 1 мес после стандартной терапии; II группа – до терапии Диакарб + Семакс, IIA – через 1 мес после терапии Диакарб + Семакс; III группа – до терапии Диакарб + вазоактивные препараты (Эскузан), IIIA – через 1 мес после терапии Диакарб + вазоактивные препараты (Эскузан).

Таблица 2. Динамика клинических проявлений на фоне комплексной терапии через 2 мес терапии у детей

Клинические проявления	I		II		III	
	I	IA	II	IIA	III	IIIA
ГБ	100%	53%	100%	28%	100%	7%
НК	69%	49%	63%	25%	71%	1%
Головокружение	57%	30%	63%	15%	67%	2%
Нарушение сна	67%	38%	51%	9%	53%	3%
Метеочувствительность	46%	20%	77%	34%	69%	10%

Примечание. I группа – до терапии Семаксом, IA – после терапии Семаксом; II группа –до терапии Диакарб + Семакс, IIA – после терапии Диакарб + Семакс; III группа – до терапии Диакарб + вазоактивные препараты (Эскузан), IIIA – после терапии Диакарб + вазоактивные препараты (Эскузан).

Методы исследования

Транскраниальное ультразвуковое исследование сосудов головного мозга (транскраниальная допплерография – ТКДГ, транскраниальное дуплексное сканирование – ТКДС) проводится допплеровскими анализаторами «Ангиодин-М» «БИОСС», СОНОМЕД-400 «СПЕКТРОМЕД» (Россия), Logiq P5, Voluson 730 по стандартной методике с использованием импульсного режима и транскраниального зонда с частотой излучения 2 Мгц. Лоцировались средние, передние, задние мозговые артерии, внутренние сонные, глазные, позвоночные артерии и вены, а также кавернозные синусы, глазные вены. Исследование кровотока по глубоким венам мозга проводилось через трансокципитальный доступ по технологии multigate («Ангиодин-М» «БИОСС») с одновременной регистрацией допплерограмм с разных глубин: 56 мм – прямого синуса, 65 мм – вены Галена.

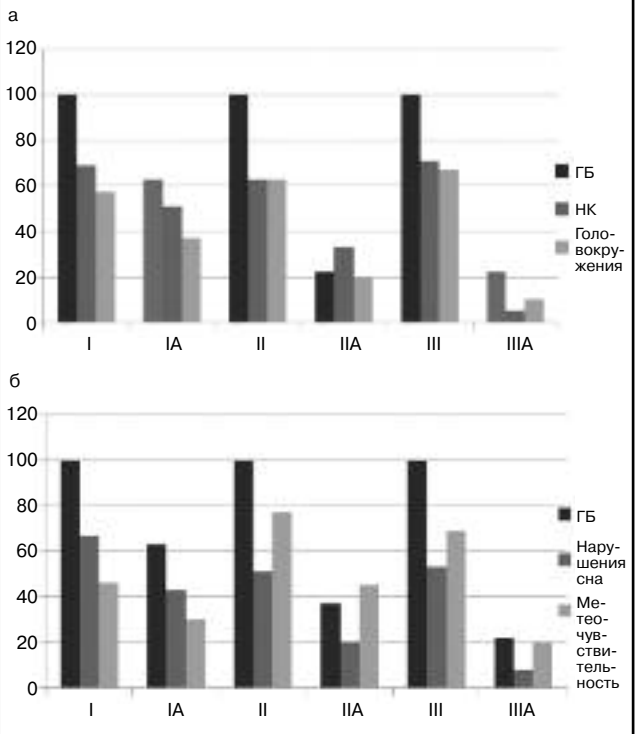
Результаты

Пациенты с выраженными клинико-ультразвуковыми нарушениями венозной церебральной гемодинамики (90 пациентов) распределены на 3 группы по 30 детей (12–15 лет). Первая группа – I (стандартная) получала стандартную схему лечения, группа IA – нейротрофические препараты, витамины и т.д. По разработанным схемам лечение было проведено двумя курсами, длительность каждого курса – 1 мес. Пациенты получали терапию под контролем методов ультразвуковой диагностики – было проведено исследование до лечения, после 1-го курса лечения, после 2-го курса лечения (через 2 мес).

Пациенты второй группы (IIA) получали терапию – ацетазоламид (Диакарб 0,25 мг) и Семакс 1% (А+С), пациенты третьей группы (IIIA) – А + С + ВА ацетазоламид 0,25, Семакс 1% , Эскузан 20 мг.

Значительные положительные результаты получены на интервальных схемах приема препарата Диакарб (0,25 мг утром до еды) – 2 дня или 1 день в неделю. Курс лечения 1 или 2 мес под контролем регистрации гемодинамических показателей артериального (АД) и венозного давления, ТКДГ (или ТКДС). Эскузан 20 мг (Pharma Wernigerode) по 8 капель 3 раза в сутки (утром, вечером, на ночь) после

Рис. 2. Результаты клинических проявлений у детей на фоне комплексной терапии через 1 мес.



Примечание. I – до терапии, IA – после терапии Семаксом; IIA – после терапии Диакарб +Семакс, IIIA – после терапии Диакарб + Семакс + вазоактивные препараты (Эскузан).

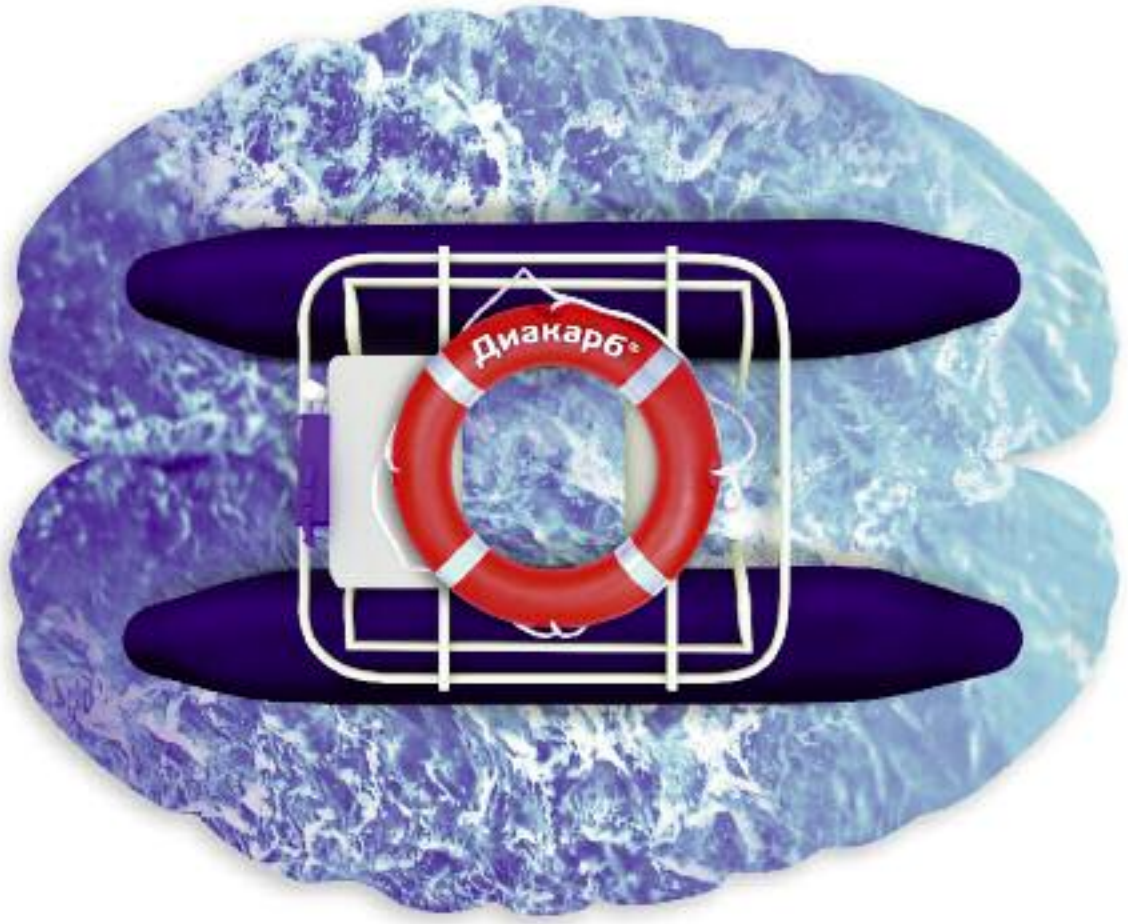
еды с небольшим количеством жидкости. Курс лечения первые 2 нед в 1 и 2-м месяце лечения. Семакс 1% по 2 капли (закапывания) в носовые ходы утром в течение 3 нед 1 и 2-го месяца [21].

Клинические проявления венозных нарушений у детей и результаты после проведенных курсов лечения через 1 и 2 мес представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1 и рис. 2, выраженные положительные результаты клинического улучшения представлены в

Диакарб®

ОН ТАКОЙ ОДИН



Рег. уд. П №014889/01-2003 На правах рекламы

Диакарб® — единственный[1] препарат, направленно снижающий продукцию ликвора[2,3]



1. Диакарб® – единственный ацетазоламид, реализуемый на территории РФ, по данным IMS декабрь 2015
2. Посттравматическая головная боль: диагностика, лечение. Филатова Е., Врач, №5, 2013, с. 26-30.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Диакарб®
4. Воробьева О., Акарачкова Е. Терапевтические возможности ацетазоламида при травматическом и ишемическом повреждении мозга // Врач. – 2010; 10: 39

таблетка | 1-3 раза в сутки[3] длительно[4]

акрихин

группе детей, получавших комплексную патогенетическую терапию уже через 1 мес после лечения: Диакарб, Эскузан, Семакс.

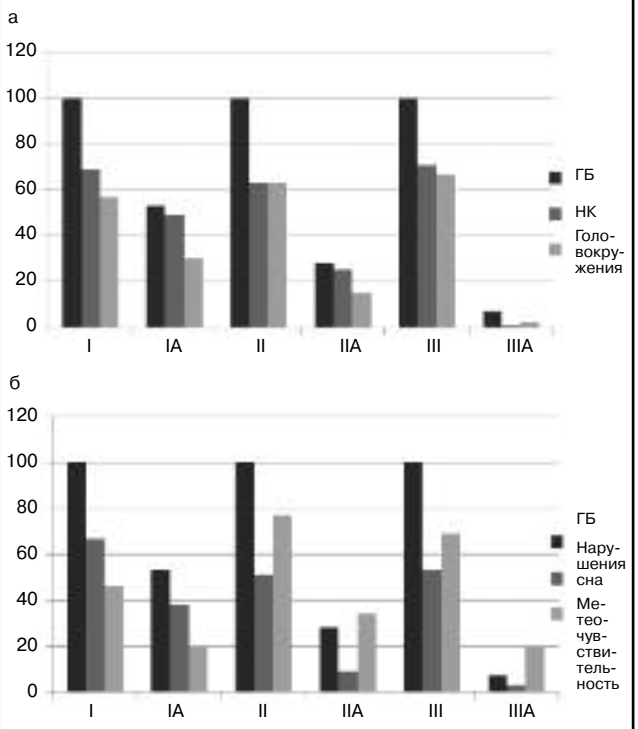
После проведенной комплексной патогенетической терапии через 2 мес отмечены выраженное улучшение состояния пациентов: практически отсутствие ГБ, НК, головокружения, а также восстановление гемодинамических показателей (табл. 2, рис. 3, 4).

Обсуждение

Таким образом, клинические расстройства венозной гемодинамики от венозного застоя до венозной энцефалопатии диагностируются методами ультразвуковой ТКДГ (ТКДС) в детской клинической флебологии довольно часто, но, к сожалению, этим выявленным нарушениям не уделяется достаточного внимания, хотя течение заболевания и возможности медикаментозной терапии полностью зависят от диагностических возможностей выявления и определения степени выраженности венозных нарушений. Структурные и/или функциональные сосудистые венозные расстройства в начальных стадиях имеют доброкачественный характер и значительные возможности медикаментозного восстановления этих нарушений. С использованием 17-летнего опыта клинико-ультразвуковых исследований представлена норма скоростей кровотока по церебральным артериям и глубоким венам и синусам мозга, модификации функциональных проб для детей для разработки алгоритма диагностики нарушений венозного церебрального оттока.

В литературе отмечено одно из фармакологических действий ацетазоламида – метаболическая ауторегуляция мозгового кровотока с вазодилатацией микроциркуляторного русла, в которое входят и венулы (флебо- и ликворотток). Учитывая, что при нарушениях церебрального венозного оттока чаще всего регистрируется усиление скорости венозного потока, одной из причин его восстановления (снижения скорости) при приеме Диакарба является также вазодилатация венозных сосудов (так как нарушения возникают за счет либо сдавления–сужения, либо наличия анатомических препятствий). Предпочтение приема Диакарба зависит от его свойств: в отличие от осмотических диуретиков, он подавляет активность карбоангидразы в сосудистых сплетениях желудочков головного мозга, что приводит к снижению продукции спинномозговой

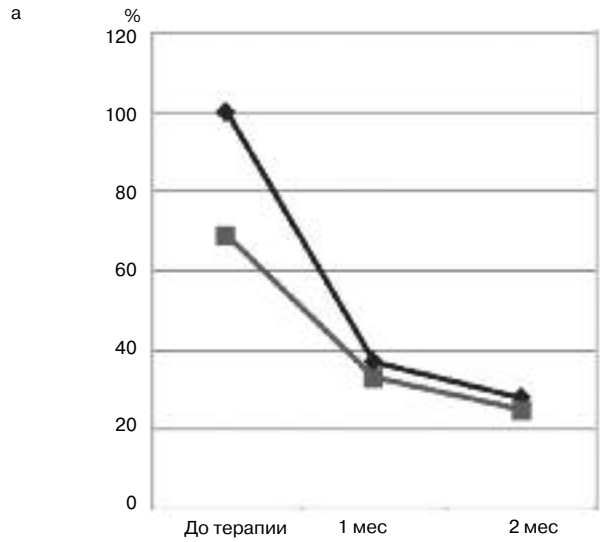
Рис. 3. Клиника. Результаты комплексной терапии после 2-го курса (через 2 мес лечения) у детей.



Примечание. I – до терапии, IA – после терапии Семаксом; IIA – после терапии Диакарб + Семакс, IIIA – после терапии Диакарб + Семакс + вазоактивные препараты (Эскузан).

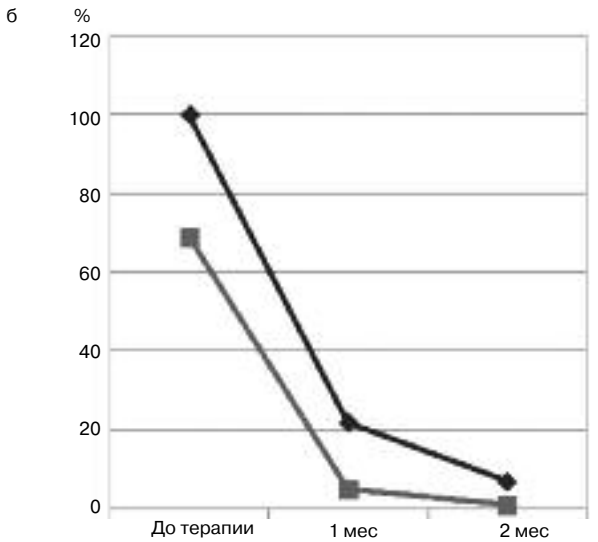
жидкости [15, 16]. Таким образом, необходимо «мягко» воздействовать на выработку ликвора, которая происходит в 3–5 часов утра – (подтверждение – ГБ в утренние часы).. При нарушениях церебральной венозной гемодинамики (доброкачественное течение) необходимо «ненасильственное», «неинвазивное» воздействие на восстановление венозного оттока из полости черепа, из-за «нежной» морфологии, венозное русло является тем тонким местом, которое реагирует на разные воздействия (в том числе и при выраженной дегидратации). Нами предложены «короткие» схемы приема препарата Диакарб 0,25 детям с клиническими и гемодинамическими (ТКДГ, ТКДС) нарушениями

Рис. 4. Динамика клинических проявлений после комплексной терапии через 2 мес у детей.



ГБ	100%	37%	28%
НК	69%	33%	25%

Динамика клинических проявлений Диакарб + Семакс (IIA)



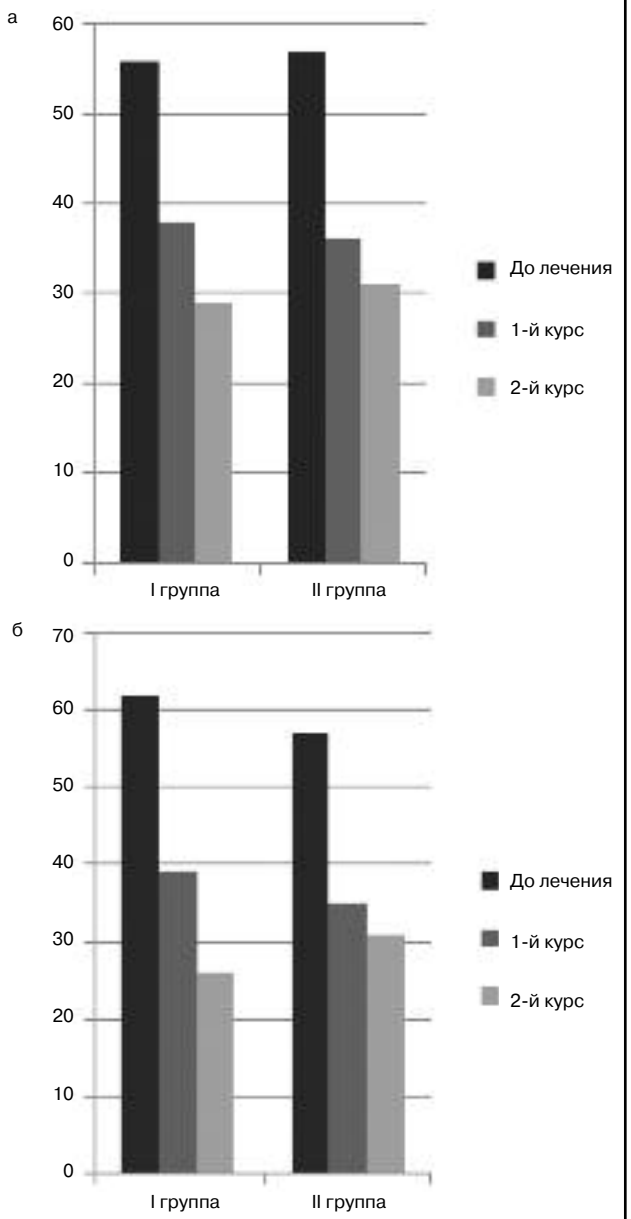
ГБ	100%	22%	7%
НК	69%	5%	1%

Динамика клинических проявлений Диакарб + Эскузан +Семакс (IIIA)

Таблица 3. Исследование кровотока по глубоким венам мозга и прямому синусу до и после лечения под контролем ультразвуковой ТКДГ

Церебральные сосуды	Контрольная группа	I группа (ЛСК, см/с)			II группа (ЛСК, см/с)		
		до лечения	1-й курс	2-й курс	до лечения	1-й курс	2-й курс
Прямой синус	26,9±3,3	48±9,8	33±5,5	27±2,5	46±10,2	30±6,1	28±3,4
Вена Галена	21,9±3	52±10,3	32±7,4	24±5,2	48±9,3	32±3,7	26±4,3

Рис. 5. Динамика гемодинамических показателей у детей на фоне комплексной терапии: *а* – ЛСК кровотока по прямому синусу до и после; *б* – ЛСК кровотока по вене Галена до и после лечения.



Примечание. ЛСК – линейная скорость кровотока.

церебральной венозной гемодинамики (доброкачественного течения). Также, по данным наших исследований, применение Диакарба 0,25 мг необходимо в сочетании с вазоактивными венотоническими препаратами. Предложен прием препарата Эскузан 20 мг (Pharma Wernigerode), учитывая, что у взрослых пациентов (и детей с 12 лет) при исследованиях (плацебо и фармакологических, рандомизированных двойных слепых и перекрестных) отмечено значительное снижение транскапиллярной фильтрации (со значительным уменьшением выраженности симптомов хронической венозной недостаточности – ощущение тяжести, напряжения, отеки нижних конечностей). При исследованиях детей с церебральными венозными нарушениями методом ТКДГ выявлены выраженные нарушения венозного оттока, локализованные в области мезенцефальных структур (вене Галена и прямому венозному синусу) с выраженными проявлениями венозной гипоксии лимбической системы. Поэтому необходимо включать в схему лечения венозных церебральных нарушений у детей препараты с ноотропным и адаптивным действием. Для активации механизмов модуляции адаптивных изменений клеточного метаболизма нами предложен препарат из группы нейропептидов – Семакс 1%,который введен в Федеральный регистр лекарственных средств [5–7, 21].

Заключение

Таким образом, у детей нарушения церебральной венозной гемодинамики выявляются чаще, чем они отмечены в диагнозе и в протоколах исследования сосудов головного мозга. И именно венозные нарушения являются часто ведущими в патогенезе ГБ у школьников. Недостаточная информированность врачей в оценке этой патологии при типичных клинических проявлениях не позволяет назначить эффективное патогенетическое лечение. Нами рекомендована обоснованная медикаментозная терапия по данным контроля ультразвуковых методов лечения: прием Диакарба 0,25 мг краткими курсами – 2 раза в неделю, для снижения венозного оттока по глубоким венам мозга, прием ноотропных и вазоактивных препаратов, снижающих гипоксические явления венозного застоя. Этот комплекс терапии позволяет не только улучшить гемодинамические и объективные показатели состояния пациентов детского возраста, но и предотвратить возможность развития венозной энцефалопатии.

Литература/References

1. Холоденко М.И. Расстройства венозного кровообращения в мозгу. М.: Медицина, 1963. / Kholodenko M.I. Rasstroistva venoznogo krovoobrashcheniia v mozgu. M.: Meditsina, 1963 [in Russian]
2. Бердичевский М.Я. Венозная дисциркуляторная патология головного мозга. М.: Медицина, 1989. / Berdichevskii M.Ia. Venoznaia distsirkuliatornaia patologiia golovnogo mozga. M.: Meditsina, 1989. [in Russian]
3. Трошин В.М., Бурцев Е.М., Трошин В.Д. Ангионеврология детского. Н.Новгород, 1995: с. 348–84. / Troshin V.M., Burtsev E.M., Troshin V.D. Angionevrologiia detskogo. N.Novgorod, 1995: s. 348–84. [in Russian]
4. Стулин И.Д., Карлов В.А., Скорунский И.А. и др. О некоторых возможностях ультразвуковых методов в оценке состояния венозного компонента церебральной гемодинамики. Журн. невропатологии и психиатрии. 1981; 2: 65–8. / Stulin I.D., Karlov V.A., Skorunskii I.A. i dr. O nekotorykh vozmozhnostiakh ul'trazvukovykh metodov v otsenke sostoianiia venoznogo komponenta tserebral'noi gemodinamiki. Zhurn. nevropatologii i psikhiatrii. 1981; 2: 65–8. [in Russian]
5. Стулин И.Д., Тардов М.В., Кунельская Н.Л. и др. Церебральный гемодинамический резерв при различных патологических состояниях. Клин. физиология кровообращения. 2015; 4: 46–52./ Stulin I.D., Tardov M.V., Kunel'skaia N.L. i dr. Tserebral'nyi gemodinamicheskii rezerv pri razlichnykh patologicheskikh sostoianiiakh. Klin. fiziologiia krovoobrashcheniia. 2015; 4: 46–52 [in Russian]
6. Бурцев Е.М. Нарушения мозгового кровообращения в молодом возрасте. Клин. медицина. 1986; 9: 30–6. / Burtsev E.M. Narusheniia mozgovogo krovoobrashcheniia v molodom vozraste. Klin. meditsina. 1986; 9: 30–6. [in Russian]
7. Бурцев Е.М. Тромбозы внутричерепных венозных синусов. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 1999; 7: 55–9. / Burtsev E.M. Trombozy vnutricherepnykh venoznykh sinusov. Zhurn. nevrologii i psikhiatrii im. S.S.Korsakova. 1999; 7: 55–9. [in Russian]
8. Неймарк Е.З. К дифференциальной диагностике венозных инсультов. Диффе-

ренцированное применение психотропных средств в психиатрии и неврологии. Диагностика, клиника и лечение инсультов. Львов, 1971: с. 357–60. / Neimark E.Z. K differentsial'noi diagnostike venoznykh insul'tov. Differentsirovannoe primenenie psikhotropnykh sredstv v psikhiatrii i nevrologii. Diagnostika, klinika i lechenie insul'tov. L'vov, 1971: s. 357–60. [in Russian]

9. Одинак М.М., Михайленко А.А., Иванов Ю.С., Семин Г.Ф. Сосудистые заболевания головного мозга. СПб.: Гиппократ, 1997. / Odinak M.M., Mikhailenko A.A., Ivanov Iu.S., Semin G.F. Sosudistye zabolevaniia golovnogo mozga. SPb.: Gippokrat, 1997. [in Russian]
10. Андреев А.В. Сосудистые головные боли у детей (клинико-допплерографическое исследование). Дисс. ... д-ра мед. наук. СПб, 1999. / Andreev A.V. Sosudistye golovnye boli u detei (kliniko-dopplerograficheskoe issledovanie). Diss. ... d-ra med. nauk. SPb, 1999. [in Russian]
11. Андреев А.В. Ультразвуковая допплерография в детской неврологи. В кн.: Ультразвуковая допплеровская диагностика сосудистых заболеваний. Под ред. Ю.М.Никитина, А.И.Труханова. М.: Видар, 1998; с. 115–27. / Andreev A.V. Ul'trazvukovaia dopplerografiia v detskoi nevrologi. V kn.: Ul'trazvukovaia dopplerovskaia diagnostika sosudistykh zabolevanii. Pod red. Iu.M.Nikitina, A.I.Trukhanova. M.: Vidar, 1998; s. 115–27. [in Russian]
12. Абрамова М.Ф., Андреев А.В. Венозные дисгемии и вертеброгенная недостаточность церебрального кровотока у детей. Ультразвуковая допплерографическая диагностика сосудистых заболеваний. Под ред. Никитина Ю.М., Труханова А.И. М.: Видар, 2004. / Abramova M.F., Andreev A.V. Venoznye disgemii i vertebrogennaia nedostatochnost' tserebral'nogo krovotoka u detei. Ul'trazvukovaia dopplerograficheskaia diagnostika sosudistykh zabolevanii. Pod red. Nikitina Iu.M., Trukhanova A.I. M.: Vidar, 2004. [in Russian]
13. Шумилина М.В. Нарушения венозного церебрального кровообращения у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Дисс. ... д-ра мед. наук. М., 2003. / Shumilina M.V. Narusheniia venoznogo tserebral'nogo krovoobrashcheniia u patsientov s serdechno-sosudistoi patologiei. Diss. ... d-ra med. nauk. M., 2003. [in Russian]
14. Мищенко Т.С., Здесенко И.В. Терапевтические возможности коррекции венозных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии // Международный неврологический журнал. – 2013. – № 2. – С. 141 -146. / [in Russian]
15. Абрамова М.Ф. Ультразвуковые методы диагностики сосудистых нарушений головного мозга. Неврология детского возраста. Учебник. Под ред. А.С.Петрухина, М.: Медицина, 2004. / Abramova M.F. Ul'trazvukovye metody diagnostiki sosudistykh narushenii golovnogo mozga. Nevrologiia detskogo vozrasta. Uchebnik. Pod red. A.S.Petrukhina, M.: Meditsina, 2004. [in Russian]
16. Бокерия Л.А., Абрамова М.Ф., Степанова И.А. и др. К вопросу о стандартизации ультразвуковых исследований брахиоцефальных сосудов у детей. Клин. физиология кровообращения НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН. 2014; 3: 46–56. / Bokeriia L.A., Abramova M.F., Stepanova I.A. i dr. K voprosu o standartizatsii ul'trazvukovykh issledovanii brakhiotsefal'nykh sosudov u detei. Klin. fiziologiia krovoobrashcheniia NTsSSKh im. A.N.Bakuleva RAMN. 2014; 3: 46–56. [in Russian]
17. Абрамова М.Ф., Новоселова С.Н. Патент на изобретение Способ определения скрытой церебральной венозной недостаточности у детей № 2549672 27.04.2015. / Abramova M.F., Novoselova S.N. Patent na izobretenie Sposob opredeleniia skrytoi tserebral'noi venoznoi nedostatochnosti u detei № 2549672 27.04.2015. [in Russian]
18. Современные принципы ультразвуковой диагностики церебрального кровотока у детей в возрастном аспекте. Нормативные показатели. Учебно-методическое пособие. 2016. М.: НЦССХ им. А.Н.Бакулева МЗ РФ, 2016. / Sovremennye printsipy ul'trazvukovoi diagnostiki tserebral'nogo krovotoka u detei v vozrastnom aspekte. Normativnye pokazateli. Uchebno-metodicheskoe posobie. 2016. M.: NTsSSKh im. A.N.Bakuleva MZ RF, 2016. [in Russian]
19. Bain PG, O'Brien MD, Keevil SF, Porter DA. Familial periodic cerebellar ataxia: A problem of cerebellar intracellular pH homeostasis. Ann Neurol 1992; 31: 147–54.
20. Effect of Acetazolamide on Visual Function in Patients With Idiopathic Intracranial Hypertension and Mild Visual Loss: The Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial. JAMA 2014; 311 (16): 1641–51.
21. Инструкция по применению препарата СЕМАКС 0,1% (SEMAX). М.: Институт молекулярной генетики РАН (РФ), 2006. / Instruktsiia po primeneniiu preparata SEMAKS 0,1% (SEMAX). M.: Institut molekuliarnoi genetiki RAN (RF), 2006. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Абрамова Марина Федоровна – канд. мед. наук, невролог, специалист ультразвуковой диагностики сосудов головного мозга, врач высшей категории, зав. лаб. цереброваскулярной патологии детского возраста, каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: de_mar@bk.ru

Степанова Ирина Алексеевна – ст. науч. сотр., специалист функциональной диагностики, невролог, врач высшей категории, лаб. цереброваскулярной патологии детского возраста, каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: stepnast@mail.ru

Новоселова Светлана Николаевна – ст. науч. сотр., специалист функциональной диагностики, невролог, лаб. цереброваскулярной патологии детского возраста, каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: nslana@mail.ru

Шурупова Наталья Степановна – ст. науч. сотр., специалист функциональной диагностики, невролог, врач высшей категории, лаб. цереброваскулярной патологии детского возраста, каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: ns_shurupova57@mail.ru

Аксональная дегенерация и вторичная демиелинизация в центральной и периферической нервной системе

Е.А.Ковражкина✉, Л.В.Стаховская, О.Д.Разинская

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Введение: известно, что течение валлеровской дегенерации, регенерации аксонов после повреждения, вторичной демиелинизации, а также скорость и качество восстановления нервных волокон после повреждения различны в центральной и периферической нервной системе.
Цель: сравнительная оценка выраженности аксонопатии и вторичной демиелинизации у пациентов с миелопатиями и заболеваниями периферической нервной системы.
Методы: обследованы 115 пациентов с миелопатиями разного генеза и срока давности (основная группа), 70 больных с диабетической периферической сенсомоторной полинейропатией (группа сравнения 1) и 90 пациентов с боковым амиотрофическим склерозом (группа сравнения 2). Сегментарное (во всех группах) и надсегментарное (в группах основной и сравнения 2) моторное исследования проводились методами электронейромиографии и транскраниальной магнитной стимуляции. Течение заболевания оценивалось по специализированным количественным шкалам при катамнестическом наблюдении через 3 мес после первичного обследования (FIM – в основной группе, NDS – в группе сравнение 1, ALSFRS-R – в группе сравнения 2).
Результаты: демиелинизирующие изменения сегментарного моторного проведения оказались достоверно ($p<0,05$) более выражены в обеих группах сравнения при более агрессивном течении заболевания – в подгруппе пациентов с диабетической полинейропатией при нарастании балла по NDS, и в подгруппе пациентов с боковым амиотрофическим склерозом при быстром темпе прогрессирования по шкале ALSFRS-R. У пациентов с преимущественным поражением надсегментарных проводников – с миелопатиями – однократное нейрофизиологическое обследование не позволило судить о дальнейшем течении заболевания.
Заключение: полученные данные демонстрируют важность учета состояния миелина при оценке динамики течения заболеваний центральной и периферической нервной системы.
Ключевые слова: аксонопатия, демиелинизация, полинейропатия, боковой амиотрофический склероз, миелопатия, центральная и периферическая нервная система.

✉elekov2@yandex.ru
Для цитирования: Ковражкина Е.А., Стаховская Л.В., Разинская О.Д. Аксональная дегенерация и вторичная демиелинизация в центральной и периферической нервной системе. Consilium Medicum. 2016; 18 (9):

Axonal degeneration and secondary demyelizationin the central and peripheral nervous system

E.A.Kovrazhkina✉, L.V.Stahovskaya, O.D.Razinskaya

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

Introduction: It is known that during Wallerian degeneration, regeneration of axons after injury, secondary demyelination, as well as speed and quality recovery after nerve fiber damage are different in the central and peripheral nervous system.
Objective: comparative assessment of the severity of axonopathy and secondary demyelination in patients with myelopathy, and diseases of the peripheral nervous system.
Methods: The study involved 115 patients with myelopathy of different genesis and the statute of limitations (main study group), 70 patients with diabetic peripheral sensorimotor polyneuropathy (comparison group 1) and 90 patients with amyotrophic lateral sclerosis (comparison group 2). Segmental (all groups) and suprasegmental (Group principal and comparisons 2) engine research conducted electroneuromyography methods and transcranial magnetic stimulation. The disease was assessed by the specialized quantitative scales with the follow-up 3 months after the initial evaluation (FIM – the main group, NDS – group comparison 1, ALSFRS-R – in the comparison group 2).
Results for: change of segmental demyelinating motor conduction were significantly ($p<0,05$) were more pronounced in the two comparison groups with a more aggressive course of the disease – in a subgroup of patients with diabetic polyneuropathy with an increase in magnitude on the NDS, and in the subgroup of patients with amyotrophic lateral sclerosis with rapid progression rate on a scale ALSFRS-R. In patients with a primary lesion of segmental conductors – with myelopathy – a single neurophysiological examination is not allowed to judge the future course of the disease.
Conclusion: The findings demonstrate the importance of considering the state of myelin in assessing the dynamics of the flow diseases of the central and peripheral nervous system.
Key words: axonopathy, demyelination, neuropathy, amyotrophic lateral sclerosis, myelopathy, central and peripheral nervous system.

✉elekov2@yandex.ru
For citation: Kovrazhkina E.A., Stahovskaya L.V., Razinskaya O.D. Axonal degeneration and secondary demyelizationin the central and peripheral nervous system. Consilium Medicum. 2016; 18 (9):

Наиболее частой причиной миелопатий является позвоночно-спиномозговая травма, причем более 80% пострадавших – лица молодого возраста, от 17 до 45 лет [1–4]. Инвалидизация в результате повреждений спинного мозга, по данным разных авторов, варьирует, достигая по отдельным публикациям 100%. В последние годы значительно увеличилась и продолжает расти продолжительность жизни спинальных больных, значимо изменилось качество их жизни. Однако ведущим подходом в реабилитации таких пациентов по-прежнему является не восстановление утраченных функций, а обучение пользованию сохранившимися. Одной из причин этого является недостаточность наших знаний о течении и особенностях регенерации, различиях регенераторных процессов в центральной (ЦНС) и периферической нервной системе (ПНС).

Даже ограниченные повреждения ЦНС взрослого субъекта вызывают серьезные и необратимые нарушения функций, что является следствием недостаточной способности ЦНС в отличие от ПНС к регенерации нервных волокон. Аксональное повреждение вызывает целый каскад молекулярных и клеточных ответов как в месте «разрыва», так и на уровне тела нейрона. Важное требование для регенерации аксонов – выживаемость тела нервной клетки и ее способность вызывать необходимую для возобновления роста экспрессию генов [5–7]. Однако даже если нейрон переживает такое повреждение, его аксоны и весь дистальный к месту повреждения сегмент будут дегенерировать, этот процесс называется валлеровским перерождением (дегенерацией) [6]. Способность нервных клеток к росту меняется в течение жизни. Зародышевые аксоны ЦНС восстанавливаются легко, но теряют эту способность

со временем [8–10]. Регенераторный ответ взрослых нейронов несостоятелен, потеря этой способности совпадает с взрослением глиальных клеток [10].

Итак, после повреждения весь дистальный сегмент нерва подвергается валлеровской дегенерации, протекающей с деградацией миелиновых оболочек (так называемая вторичная демиелинизация) и цитоскелета аксона. Аксональное повреждение запускает поступление макрофагов из периферической крови, участвующих в удалении остатков аксонов и миелина [6, 11–13]. По сравнению с ПНС в область повреждения ЦНС мигрирует гораздо меньшее количество макрофагов [6, 12]. В ЦНС вместо этого активируются ее резидентные клетки – микроглии, они приобретают свойства макрофагов и поглощают остатки миелина и аксонов.

Головной и спинной мозг являются «забарьерными» тканями, гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) непроницаем (в нормальных условиях) для иммунокомпетентных клеток крови, в результате чего деградация миелина при повреждениях ЦНС протекает медленно и недостаточно полно – остатки миелина в ЦНС длительно существуют в области повреждения [13]. Гематоневральный барьер в ПНС не является препятствием для иммунокомпетентных клеток крови, вторичная демиелинизация при повреждениях аксонов здесь всегда значительно выражена. На ее выраженность влияет и массивность травмы, при значительных повреждениях барьеры (ГЭБ и гематоневральный барьер) разрушаются в большей степени, соответственно, более значительным будет и вторичное разрушение миелина.

Разрушение миелина, вторичное по отношению к повреждению аксона, усугубляет симптоматику поражения и неврологический дефицит. С другой стороны, при глубоких аксональных повреждениях наличие остатков миелина тормозит регенерацию аксона за счет так называемых миелин-асоциированных ингибиторов роста. И сам миелин, и вырабатывающие миелин глиальные клетки способны ингибировать рост аксонов in vitro [14, 15], с чем согласуются и наблюдения in vivo, демонстрирующие, что повреждения ЦНС новорожденных млекопитающих, проведенные до начала образования миелинового слоя, нередко обеспечивают полное функциональное восстановление [16–21], т.е. способность к регенерации аксонотомированных клеток зависит от возраста.

Таким образом, широко известным является факт, что периферические нервы регенерируют быстрее и полнее, чем аксоны ЦНС. Применение антител к миелин-ассоциированным ингибиторам роста нейронов и аксонов в эксперименте и клинических испытаниях продемонстрировало улучшение восстановления при спинальных травмах, церебральных инсультах [22–25], а также боковом амиотрофическом склерозе (БАС) [26–28]. При этом вторичная демиелинизация – и в ПНС, где она более выражена, и в ЦНС – также является фактором, тормозящим восстановление нервных проводников. Дальнейшее изучение и уточнение особенностей течения регенераторного процесса в ЦНС и ПНС должно вести к поиску эффективных путей управления восстановлением повреждений нервной ткани.

Цель исследования: сравнительная оценка выраженности аксонопатии и вторичной демиелинизации у пациентов с миелопатиями и заболеваниями ПНС, влияния демиелинизации на течение заболевания.

Материал и методы

Обследованы 115 пациентов, 40 женщин и 75 мужчин, средний возраст – 39±15 лет, с миелопатиями разного генеза и срока давности (основная группа); 70 больных, 35 женщин и 35 мужчин, средний возраст – 53,2±13,6 года, с диабетической периферической сенсомоторной полинейропатией (группа сравнения 1) и 90 пациентов, 46 женщин и 44 мужчин, средний возраст – 58,2±12,4 года, с БАС (группа сравнения 2).

Состояние сегментарного проведения во всех группах больных исследовалось методом электронейромиографии (ЭНМГ), включая нейрографию задних большеберцовых нервов (nn. tibialis) с двух сторон – оценивались амплитуда М-ответов (в мВ), скорость распространения возбуждения – СРВ (в м/с), дистальная латентность – ДЛ (в мс) и параметры F-волн (минимальная и максимальная латентности, в мс; СРВ по F-волне максимальная – по минимальной латентности – в м/с; процент выпадений F-волн). Соответственно, дополнительным, нейрофизиологическим, критерием исключения пациента из исследования было отсутствие М-ответов с обоих n. tibialis, для участия в исследовании было необходимо наличие М-ответа 0,1 мВ и более хотя бы с одной стороны. У больных основной группы, с миелопатиями, и группы сравнения 2, с БАС, дополнительно исследовалось надсегментарное – кортикоспинальное проведение методом транскраниальной магнитной стимуляции (ТКМС).

Выраженность аксонального и миелинопатического компонентов поражения по ЭНМГ оценивалась также специальной балльной оценкой. Аксонопатия (А) оценивалась в баллах следующим образом: снижение амплитуды М-ответа n. tibialis менее 3,5 мВ – 1 балл с каждой стороны; наличие выпадений F-ответов – 1 балл с каждой стороны, повышение порога вызывания М-ответа более 30 мА – 1 балл с каждой стороны. Миелинопатия (М) оценивалась в баллах по следующей модели: снижение СРВ n. tibialis менее 40 м/с – 1 балл с каждой стороны; увеличение ДЛ>5 мс – 1 балл с каждой стороны; полифазия ответов (политурновость М-ответов и увеличение длительности F-ответов более 5 мс) – 1 балл с каждой стороны. Соответственно, максимальный балл аксонопатии (А) составлял 6 баллов, как и миелинопатии (М), что позволило наглядно видеть преобладание аксонального или миелинопатического компонентов нарушения проведения в каждом случае.

Течение заболевания в каждой из выделенных групп оценивалось по специализированным количественным шкалам при катамнестическом наблюдении через 3 мес после проведения первичного обследования: для основной группы пациентов с миелопатиями – по балльной шкале FIM (выделены подгруппа с уменьшением глубины инвалидизации – снижением общего балла по шкале и подгруппа без динамики), для группы сравнения 1 больных с диабетической полинейропатией – по балльной шкале нейропатического дисфункционального счета (Neuropathic Dysfunctional Score – NDS; выделены подгруппа с нарастанием тяжести нейропатии – увеличением общего балла по шкале и подгруппа без динамики/с улучшением); для группы сравнения 2 пациентов с БАС – по балльной шкале ALSFRS-R (выделены подгруппы с быстрым и медленным темпом прогрессирования).

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью программ Microsoft Excel и Biostat. Данные для удобства восприятия представлены в табл. 1–3 в виде среднего арифметического и среднеквадратичного отклонения (M±s). Выявленные внутригрупповые и межгрупповые различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

Сравнительное исследование сегментарного проведения (табл. 1) в основной группе пациентов с миелопатиями позволило выявить немногое: параметры сегментарного проведения при первом обследовании и у больных с дальнейшим улучшением по шкале FIM (n=51), и у пациентов без функциональной динамики (n=64) оказались практически сопоставимы.

Таблица 1. Параметры сегментарного и надсегментарного проведения у пациентов с миелопатиями (основная группа)

Нейрофизиологический параметр	Подгруппа «без динамики» (n=64)	Подгруппа «с улучшением» (n=51)
Сегментарное проведение по данным ЭНМГ		
М-ответы n. tibialis:		
• амплитуда, мВ	3,2±3,0	2,5±2,5
• СРВ, м/с	42,1±5,9	45,1±6,4
• ДЛ, мс	4,8±0,9	5,0±1,5
F-ответы n. tibialis:		
• минимальная латентность	51,9±5,8	47,5±8,6*
• максимальная латентность	59,1±9,1	56,1±8,9
• СРВ по F-волне max	43,9±4,6	45,8±7,4
• процент выпадений	5,0±5,0	10±7,0
Аксонопатия (А), баллы	3,0±2,1	4±2,5*
Миелинопатия (М), баллы	2,0±1,5	2±1,7
Надсегментарное проведение по данным ТКМС		
Нет ответов с двух сторон	37/57,8%	20/39,2%*
ВЦМП, мс	25,3±6,5	22,2±7,1
Амплитуда кортикальных ВМО	0,1±0,1	0,1±0,1
Порог генерации кортикальных ВМО, %	83,3±3,9	80,3±9,8

*Достоверные различия параметра между подгруппами.
Здесь и в табл. 1–3: $p<0,05$.

Таблица 2. Параметры сегментарного проведения у пациентов с диабетической полинейропатией (группа сравнения 1)

Нейрофизиологический параметр	Подгруппа «без динамики» (n=29)	Подгруппа «с ухудшением» (n=41)
Сегментарное проведение по данным ЭНМГ		
М-ответы n. tibialis:		
• амплитуда, мВ	5,5±3,5	4,1±3,6
• СРВ, м/с	47,5±5,0	38,7±6,0*
• ДЛ, мс	4,0±1,1	5,3±1,9*
F-ответы n. tibialis:		
• минимальная латентность	50,9±7,8	56,4±8,0*
• максимальная латентность	58,1±8,0	63,1±9,5*
• СРВ по F-волне max	46,8±5,5	43,8±5,1
• процент выпадений	6,5±5,5	5,0±5,0
Аксонопатия (А), баллы	1,7±1,0	3±1,9
Миелинопатия (М), баллы	1,7±1,3	4,4±1,4*

В подгруппе пациентов с дальнейшим улучшением функционального статуса выявлены лишь несколько меньшая минимальная латентность F-волны ($p<0,05$) при несколько большем суммарном балле аксонопатии ($p<0,05$), что, вероятно, отражает разнонаправленные изменения сегментарного проведения у пациентов с поражением кортикоспинальных путей. Немногое выявляют и данные сравнительного исследования надсегментарного (кортикоспинального) проведения (см. табл. 1): большинство параметров, за исключением частоты 2-стороннего выпадения кортикальных витков миелиновой оболочки (ВМО), несколько большей в подгруппе пациентов с отсутствием функциональной динамики ($p<0,05$), оказались идентичны.

Таким образом, у больных с миелопатиями однократное нейрофизиологическое обследование не выявляет преобладания аксонального или демиелинизирующего компонента поражения в зависимости от динамики восстановления [29].

Результаты сравнительного исследования параметров сегментарного проведения (по данным ЭНМГ) у пациентов с диабетической полинейропатией представлены в табл. 2.

Включенные в исследование больные были дважды (при первом обследовании, включая нейрофизиологические методы) и через 3 мес обследованы по шкале NDS, что позволило выделить две подгруппы – без динамики (n=29; 12 мужчин и 17 женщин; средний возраст – 42,2±17,3 года) и с нарастанием симптоматики (n=41; 22 мужчины и 19 женщин; средний возраст 57,6±9,2 года). Следует отметить, что в 1-й подгруппе оказались более молодые пациенты, среди них было больше больных сахарным диабетом типа 1 (12 и 3 – в 1 и 2-й подгруппах соответственно).

У пациентов с нарастанием балла по NDS (более агрессивным течением полинейропатии) уже при первом нейрофизиологическом обследовании выявлено преобладанием демиелинизирующего компонента (см. табл. 2): достоверное более низкие СРВ ($p=0,001$), более высокие дистальные латентности ($p=0,025$), более высокие латентности F-волн ($p<0,05$), больший суммарный балл миелинопатии ($p=0,02$) во 2-й подгруппе.

Таким образом, у пациентов с более агрессивным течением диабетической полинейропатии выявлен аксонально-демиелинизирующий тип поражения периферических нервов по сравнению с чисто аксональным типом поражения при клинически менее выраженной симптоматике [30, 31].

Результаты сравнительного исследования параметров сегментарного (по данным ЭНМГ) и надсегментарного (по данным ТКМС) проведения у пациентов с БАС представлены в табл. 3.

Включенные в исследование больные были дважды (при первом обследовании и через 3 мес) обследованы по шкале ALSFRS-R. Были выделены две подгруппы – с медленным прогрессированием заболевания (n=44; 21 мужчина и 23 женщины; средний возраст – 54,8±12,0 года) и быстрым прогрессированием (n=46; 23 мужчины и 23 женщины; средний возраст 61,6±12,0 года). Видно, что в 1-й подгруппе пациенты оказались несколько моложе, чем во 2-й (недостоверно).

Результаты нейрофизиологического исследования (см. табл. 3) показали большую представленность демиелинизирующего компонента поражения у пациентов с быстрым прогрессированием БАС: по данным ЭНМГ в этой подгруппе оказались достоверно более низкая СРВ ($p=0,017$) и достоверно больший суммарный балл миелинопатии ($p=0,004$). При этом со стороны параметров надсегментарного (кортикоспинального) проведения по данным ТКМС достоверных различий между подгруппами не получено (см. табл. 3): видно, что у больных с медленным прогрессированием относительно удлинено время центрального моторного проведения (ВЦМП) и несколько больше представлен «центральный» компонент поражения, однако различия оказались недостоверными, вероятно, в связи с большим разбросом показателей ТКМС в обеих подгруппах.

Обсуждение

Полученные в настоящем исследовании данные демонстрируют важность учета состояния миелина при оценке динамики самых разных заболеваний ПНС и ЦНС. Предполагается, что при более агрессивном и длительном течении заболевания, большем объеме аксонального и нейронального поражения, присоединении вторичного иммунного компонента в связи с повреждением гематоневрального барьера и ГЭБ выраженность миелинопатии должна нарастать. Это и показали результаты исследования – для пациентов с диабетической полинейропатией и БАС. Важно, что в группе больных с диабетической полинейропа-

Таблица 3. Параметры сегментарного и надсегментарного проведения у пациентов с БАС (группа сравнения 2)

Нейрофизиологический параметр	Подгруппа с медленным прогрессированием (n=44)	Подгруппа с быстрым прогрессированием (n=46)
Сегментарное проведение по данным ЭНМГ		
M-ответы n. tibialis:		
• амплитуда, мВ	3,6±2,5	2,9±2,7
• СРВ, м/с	46,9±7,9	42,2±8,0*
• ДЛ, мс	5,2±1,4	5,8±1,7
F-ответы n. tibialis:		
• минимальная латентность	51,2±6,4	51,4±7,1
• максимальная латентность	59,5±6,4	59,0±7,5
• СРВ по F-волне max	44,1±5,6	44,0±6,1
• процент выпадений	33,0±21,0	40,0±27,0
Аксонопатия (А), баллы	3,3±2,0	4,1±1,7
Миелинопатия (М), баллы	1,8 ±1,7	3,6±1,8*
Надсегментарное проведение по данным ТКМС		
Нет ответов с двух сторон	2/4,5%	3/6,5%
ВЦМП, мс	37,2±20,3	26,0±12,7
Амплитуда кортикальных ВМО	0,5±0,4	0,9± 0,8
Порог генерации кортикальных ВМО, %	91,3±9,2	86,5±11,4

тией большая представленность демиелининизирующего компонента оказалась больных диабетом типа 2 и старших по возрасту (с более длительным анамнезом гипергликемии), а у пациентов с БАС – с быстрым темпом прогрессирования заболевания. Необходимость принимать во внимание демиелининизирующий компонент поражения (аксонально-демиелинизирующий тип полинейропатий, вторичная демиелинизация при нейронопатиях), учет дизиммунных механизмов патогенеза важны не только в диагностическом плане, но и для разработки современных методов лечения данных патологий [32–34]. Следует отметить, что по данным проведенного исследования выявить значительное присутствие демиелинизирующего компонента поражения и, следовательно, сделать прогноз относительно дальнейшего течения заболевания и скорректировать терапию можно уже при первом нейрофизиологическом обследовании.

Относительно надсегментарного поражения, т.е. заболеваний ЦНС, получены не столь явные результаты. Ясно, что при первичном (единственном) нейрофизиологическом обследовании судить о дальнейшей динамике восстановления и, следовательно, реабилитационных перспективах часто невозможно. Тем не менее именно для данной категории пациентов состояние миелина проводящих путей, влияющее как на остаточную сохранность проведения (ухудшается при демиелинизации), так и возможность регенерации аксонов (хуже при сохранности остатков миелина в месте аксонального повреждения), особенно важно [22, 35, 36]. Однако динамика ремиелизации и демиелинизации в случае повреждения ЦНС, очевидна, более сложна, чем в ПНС. В подобных случаях (у пациентов с миелопатиями в данном исследовании) необходимы динамические нейрофизиологические обследования [29].

Литература/References

1. Морозов И.Н., Млявых С.Г. Эпидемиология позвоночно-спиномозговой травмы (обзор). Мед. альманах. 2011; 4 (7): 157–9. / Morozov I.N., Mliavykh S.G. Epidemiologiia pozvonochno-spinomozgovoi travmy (obzor). Med. al'manakh. 2011; 4 (7): 157–9. [in Russian]
2. Миронов Е.М. Анализ первичной инвалидности среди больных с последствиями позвоночно-спинномозговой травмы. Медико-социальная экспертиза и реабилитация. М.: Медицина, 2004; 1: 33–4. / Mironov E.M. Analiz pervichnoi invalidnosti sredi bol'nykh s posledstviiami pozvonochno-spinnomozgovoi travmy. Mediko-sotsial'naia ekspertiza i reabilitatsiia. M.: Meditsina, 2004; 1: 33–4. [in Russian]
3. Кондаков Е.Н., Симонова И.А., Поляков И.В. Эпидемиология травм позвоночника и спинного мозга в Санкт-Петербурге. Вопр. нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко. 2002; 2: 34. / Kondakov E.N., Simonova I.A., Poliakov I.V. Epidemiologiia tpavm pozvonochnika i spinnogo mozga v Sankt-Petepbupge. Vopr. neirokhirurgii im. N.N.Burdenko. 2002; 2: 34. [in Russian]
4. Иванова Г.Е., Крылов В.В., Цикунов М.Б. и др. Реабилитация больных с травматической болезнью спинного мозга. М., 2010. / Ivanova G.E., Krylov V.V., Tsikunov M.B. i dr. Reabilitatsiia bol'nykh s travmaticheskoi bolezn'iu spinnogo mozga. M., 2010. [in Russian]
5. Goldberg J, Barres B. The relationship between neuronal survival and regeneration. Annu Rev Neurosci 2000; 23: 579–612.
6. Stoll G, Jander S, Myers R. Degeneration and regeneration on the peripheral nervous system: from Augustus Waller's observations to neuroinglammation. J Peripher Nevr Syst 2002; 7: 13–27.
7. Schwaiger F, Hager G, Schmitt A et al. Peripheral but not central axonotomy induces changes in Janus kinases (JAK) and signal transduces and activators of transcription (STAT). Eur J Neurosci 2000; 12: 1165–76.
8. Dusart L, Airaksinen M, Sotelo C. Purkinje cell survival and axonal regeneration are age dependent: an in vitro study. J Neurosci 1997; 17: 3710–26.
9. Gianola S, Rossi F. Evolution of the Purkije cell resronse to injuri and regenerative potential during postnatal development of the rat cerebellum. J Comp Neurol 2001; 430: 101–17.
10. Steeves J, Keirstead H, Ethell D et al. Permissive and restrictive periods for brainstem-spinal regeneration in the chick. Prog Brain Res 1994; 103: 243–62.
11. Shamash S, Reichert F, Rotshenker S. The cytokine network of Wallerian degeneration: tumor necrosis facror-alpha, interleukin-1alpha and interleukin-1beta. J Neurosci 2002; 22: 3052–60.
12. Stoll G, Jander S. The role of microglia and macrophages in the pathophysiology of the CNS. Prog Neurobiol 1999; 58: 233–47.
13. George R, Griffin J. Delayed macrophage responses and myelin clearance during Wallerian degeneration in the central neurous system: the dorsal radiculotomi model. Exp Neurol 1994; 129: 225–36.
14. Caroni P, Schwab M. Two membrane protein fractions from rat central myelin with ingiitory properties for neurite growth and fibroblast spreading. J Cell Biol 1988; 106: 1281–8.
15. Bandlow C, Zachleder T, Schwab M. Oligodendrocytes arrest neurite grown by contact ingibition. J Neurosci 1990; 10: 3837–48.
16. Kalil K, Reh T. A light and electron microscopic study of regrowing pyramidal tract fibers. J Comp Neurol 1982; 211: 265–75.
17. Saunders N, Kitchener P, Knott G et al. Development of walking, swimming and neuronal connections after complete spinal cord transection in neonatal opossum, Monodelphisdomestica. J Neurosci 1998; 18: 339–55.
18. Young W. Strategies for the development of new and better farmacogical treatment for acute spinal cord injury. In: F.G.Seil. Advances in neurology. New York: Raven Press, 1993; p. 249–56.
19. Mori N, Morii H. SCGIO-related neuronal growth-associated proteins in neural development, plasticity, degeneration and aging. J Neurosci Res 2002; 70: 264–73.
20. Bouslama-Oueghlani L, Wehrle R, Sotelo C, Dusart I. The developmental loss of the ability of Purkinje cells to regenerate their axons occurs in the absence of myelin: an in vitro model to prevent myelination. J Neurosci 2003; 23: 8318–29.
21. Colemann M, Perry V. Axon pathology in neurological disease: a neglected therapeutic target. Trends Neurocsci 2002; 25: 532–7.
22. Baldwin K, Giger R. Insights into the physiological role of CNS regeneration inhibitors. Front Mol Neurosci 2015; 11 (8): 23.
23. Barbay S, Plautz E, Zoubina et al. Effects of postinfarct myelin-associated glycoprotein antibody treatment on motor recovery and motor map plasticity in squirrel monkeys. Stroke 2015; 46 (6): 1620–5.
24. Goldshmit Y, Frisca F, Kaslin J et al. Decreased anti-regenerative effects after spinal cord injury in spry4-/- mice. Neuroscience 2015; 287C: 104–12.
25. Kubo T, Yamaguchi A, Iwata N, Yamashita T The therapeutic e ects of Rho-ROCK inhibitors on CNS disorders. Ther Clin Risk Manag 2008; 4 (3): 605–15.
26. Tъnges L, GЯnthe R, Surh M et al. Rho kinase inhibition modulates microglia activation and improves survival in a model of amyotrophic lateral sclerosis. Glia 2014; 62 (2): 217–32.

27. Sreedharan J, Neukomm L, Brown R, Freeman M. Age-Dependent TDP-43-Mediated Motor Neuron Degeneration Requires GSK3, hat-trick, and xmas-2. Curr Biol 2015 17; 25 (16): 2130–6.
28. Ковражкина Е.А., Стаховская Л.В., Разинская О.Д. Динамика нейрофизиологических показателей сегментарного и надсегментарного моторного проведения у пациентов с миелопатиями и церебральным инсультом. Consilium Medicum. 2016; 18 (2): 118–24. / Kovrazhkina E.A., Stahovskaya L.V., Razinskaya O.D. The dynamics of neurophysiological signs of segmental and suprasegmental motor conduction at patients with myelopathy and cerebral stroke. Consilium Medicum. 2016; 18 (2): 118–24. [in Russian]
29. Ковражкина Е.А. Демиелинизирующие формы полинейропатий у пациентов с сахарным диабетом и хронической алкогольной интоксикацией. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2012; 5: 41–5. / Kovrazhkina E.A. Demieliniziruiushchie formy polineiropatii u patsientov s sakharnym diabetom i khronicheskoi alkogol'noi intoksikatsiei. Zhurn. nevrologii i psikhiatrii im. S.S.Korsakova. 2012; 5: 41–5. [in Russian]
30. Ковражкина Е.А. Аксональные полинейропатии: патогенез и лечение. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2013; 6: 22–5. / Kovrazhkina E.A. Aksonal'nye polineiropatii: patogenez i lechenie. Zhurn. nevrologii i psikhiatrii im. S.S.Korsakova. 2013; 6: 22–5. [in Russian]
31. Niemi J, DeFrancesco-Lisowitz A, Rold3n-Hern3ndez L et al. A critical role for macrophages near axotomized neuronal cell bodies in stimulating nerve regeneration. J Neurosci 2013; 33 (41): 16236–48.
32. Marinelli S, Nazio F, Tinariet A et al. Schwann cell autophagy counteracts the onset and chroniëcation of neuropathic pain. Pain 2014; 155 (1): 93–107.
33. DeFrancesco-Lisowitz A, Lindborg J, Niemi J, Zigmond R. The neuroimmunology of degeneration and regeneration in the peripheral nervous system. Neuroscience 2015; 302: 174–203.
34. Mar F, Da Silva T, Morgado M t al. Myelin Lipids Inhibit Axon Regeneration Following Spinal Cord Injury: a Novel Perspective for Therapy. Mol Neurobiol 2016; 53 (2): 1052–64.
35. Armstrong R, Mierzwa A, Marion C, Sullivan G. White matter involvement after TBI: Clues to axon and myelin repair capacity. Exp Neurol 2016; 275 (Pt. 3): 328–33.
36. Fujita Y, Yamashita T. Axon growth inhibition by RhoA/ROCK in the central nervous system. Front Neurosci 2014; 8: 338.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ковражкина Елена Анатольевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: elekov2@yandex.ru
Стаховская Людмила Витальевна – д-р мед. наук, проф. НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта, каф. фундаментальной и клин. неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова
Разинская Ольга Дмитриевна – ассистент каф. фундаментальной и клин. неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Липоевая кислота в патогенетической терапии диабетической полинейропатии

Е.Н.Карева✉

ФГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;
ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Нейропатия является серьезным осложнением сахарного диабета, лечение которой включает гликемический контроль, патогенетические препараты и симптоматические средства (анальгетики) при необходимости. В данном обзоре приведена оценка эффективности и безопасности а-липоевой кислоты (АЛК) в патогенетической терапии диабетической нейропатии. Механизмы действия АЛК включают снижение окислительного стресса наряду с улучшением эндонейронального кровотока, повышением скорости проводимости по нервным волокнам, а также улучшением ряда других функций нерва. Существует достаточно клинических исследований, соответствующих современным требованиям доказательной медицины, свидетельствующих, что АЛК является эффективным и безопасным препаратом. По обезболивающей эффективности АЛК уступает центральным анальгетикам, но она лучше переносится, имеет более быстрое начало действия, а также дополнительно к анальгезии облегчает парестезии, онемение, снижает/устраняет сенсорный и мышечный дефицит. Поэтому АЛК является препаратом выбора для больных с ранними симптомами нейропатического дефицита, с вегетативной нейропатией сердечно-сосудистой системы и для пациентов с сопутствующей патологией для снижения риска полипрагмазии.

Ключевые слова: диабетическая нейропатия, патогенетическая терапия, а-липоевая кислота, механизмы действия, эффективность.

✉elenakareva@mail.ru

Для цитирования: Карева Е.Н. Липоевая кислота в патогенетической терапии диабетической полинейропатии. Consilium Medicum. 2016; 18 (9):

Lipoic acid in pathogenetic therapy of diabetic polyneuropathy

E.N.Kareva✉

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2;
N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

Neuropathy is a serious complication of diabetes mellitus, where treatment involves glycemic control, pathogenic agents and symptomatic agents (analgesics), if necessary. This review shows the efficacy and safety of a-lipoic acid (ALA) in pathogenetic therapy of diabetic neuropathy. Mechanisms of action of ALA include the reduction of oxidative stress while improving endoneuronal blood flow, increase in nerve fibers conduction velocity, as well as the improvement of a number of other nerve functions. There is enough clinical trials, corresponding to modern requirements of evidence-based medicine, evidence that ALA is an effective and safe drug. As analgesic effectiveness of ALA is inferior central analgesics, but it is better tolerated, it has a more rapid onset of action, and in addition to analgesia facilitates paresthesia, numbness, reduces / eliminates muscle and sensory deficits. Therefore, ALA is a drug of choice for patients with early symptoms of neuropathic deficits, with the autonomic neuropathy of the cardiovascular system and for patients with co-morbidities to reduce the risk of polypharmacy.

Key words: diabetic neuropathy, pathogenetic therapy, and lipoic acid, mechanisms of action, efficacy.

✉elenakareva@mail.ru

For citation: Kareva E.N. Lipoic acid in pathogenetic therapy of diabetic polyneuropathy. Consilium Medicum. 2016; 18 (9):

Введение

Сахарный диабет (СД) может привести к неврологическим осложнениям, самым распространенным из которых является дистальная симметричная диабетическая сенсомоторная полинейропатия (ДПН). Распространенность осложнения составляет ~30%, а его частота ~2% в год (N.Papanas, 2014). Типичные симптомы нейропатии – боль, онемение, парестезия и дизестезия с частым ухудшением в ночное время – могут возникнуть у 20% больных СД (T.VaÈrkonyi, 2013). ДПН относится к фактору риска смерти при СД (D.Coppini, 2000, F.Moura, 2015). Другим серьезным проявлением диабетической нейропатии является вегетативная (автономная) нейропатия сердечно-сосудистой системы, которая приводит не только к постуральной гипотонии, но и может вызывать серьезные аритмии и внезапную сердечную смерть (A.Vinik, 2010).

Диабетическая нейропатия связана со значительным ухудшением качества жизни пациентов с диабетом. Несмотря на высокую частоту встречаемости, актуальными остаются вопросы ранней диагностики ДПН, а существующие алгоритмы терапии не являются удовлетворительными. Лечение ДПН базируется на трех основных принципах: интенсивный гликемический контроль, патогенетические препараты и, при необходимости, симптоматическое лечение боли. Симптоматическое лечение ДПН включает использование антидепрессантов (амитриптилин и дулоксетин), препаратов у-аминомасляной кислоты (габапентин и прегабалин), опиоидов и местных агентов, таких как капсаицин. Патогенетические методы лечения учитывают основные звенья патогенеза ДПН (рис. 1) и включают а-липоевую кислоту (АЛК), бенфотиамин и ингибиторы альдозоредуктазы (рис. 2). Ряд агентов являются потенциальными кандидатами для будущего использования в терапии ДПН – антагонисты кальциевых каналов, факторы роста и антагонисты 2-го типа рецепторов ангиотензина II.

Центральным звеном патогенеза СД является чрезмерная активация окислительного стресса, в первую очередь в клетках сосудов, что проявляется микро- и макроангиопатиями. Срыв контроля окислительного баланса в клетке может быть следствием либо увеличения производства свободных радикалов в митохондриях, либо – уменьшения антиоксидантной защиты. Нейрональные клетки, как и эндотелиоциты, не ограничены в потреблении глюкозы, поэтому являются еще одним слабым звеном организма при гипергликемии.

Патогенез ДПН включает вызванное хронической гипергликемией нарушение обменных процессов как в эндоневральных сосудах, так и в самих нейрональных клетках. Так как пусковым звеном патогенеза является гипергликемия, то базовое лечение ДПН включает обязательный контроль гликемии. Однако интенсивная гипогликемическая терапия не в состоянии полностью исключить возникновение ДПН, привести к серьезному регрессу либо ликвидации ее клинических проявлений. В связи с этим требуется дополнительное патогенетическое и симптоматическое лечение.

Для инициации и прогрессирования ДПН характерны: активация полиолового пути утилизации глюкозы с обра-

Рис. 1. Патогенез ДПН (по A.Sima, 1999).



Рис. 2. Мишени действия патогенетических препаратов при диабетической нейропатии (по S.Javed, 2015).



*Нет в Государственном реестре лекарственных средств РФ.
Примечание. ROS – реактивные формы кислорода.

зованием нейротоксичного сорбитола, неферментативное гликирование макромолекул и накопление патологических конечных продуктов гликирования, повышение активности протеинкиназы С, дефицит миоинозитола и фактора роста нервов. Все указанные дефекты обмена веществ в глиальных клетках, нейронах и эндотелиоцитах приводят к окислительному стрессу, который, в свою очередь, отвечает за поражение мембранных клеточных структур и развитие эндотелиальной дисфункции, окислительную модификацию липопротеидов, внутрисосудистое тромбообразование, воспаления (см. рис. 1). Реактивные формы кислорода оказывают на нейроны и шванновские клетки токсическое действие, нарушают кровоток и вызывают эндоневральную гипоксию.

В сосудах окислительный стресс приводит к повреждению эндотелиальных клеток и их дисфункции. В нейрональных клетках перекисное окисление липидов мембран приводит к нарушению метаболизма, которое усугубляется дисфункцией питающих сосудов, нарушению трофики, ишемии и гипоксии периферических нервов. В целом все указанные события приводят к проблемам аксонального транспорта. Поэтому распространенной аномалией при диабете является снижение скорости проведения двигательных или сенсорных потенциалов вследствие аксонопатии. Скорость проводимости нерва при ДПН постепенно уменьшается в среднем на 0,5 м/с в год (J.Arrezo, 1997).

Патогенетическим способом лечения ДПН является борьба с окислительным стрессом. Так как срыв окислительного баланса происходит за счет перепроизводства активных форм кислорода либо из-за истощения антиокислительного потенциала клетки, рациональным является применение антиоксидантов и/или средств восстановления эндогенной антиокислительной системы. Эндогенная система защиты включает следующие антиоксидантные механизмы:

1) «улавливание» активных радикалов (содержат SH-группы, например АЛК);
2) увеличение активности антиоксидантных систем (АЛК);
3) стабилизация структур клеточной мембраны (структурные антиоксиданты, например, витамин Е).

Компоненты собственной антиокислительной защиты представлены в разных компартментах: в цитоплазме (витамин С, глутатион, супероксиддисмутаза, ферритин, АЛК), в мембранах (а-токоферол, убихиноны, АЛК), в межклеточной среде (витамин С, трансферрин, лактоферрин, АЛК). Единственным вездесущим компонентом, легко преодолевающим тканевые и клеточные барьеры за счет физико-химических свойств (амфифильность), является АЛК. Применение аналогов эндогенных антиоксидантов, при условии адекватной фармакокинетики, является оптимальным методом фармакологической коррекции окислительного стресса, так как они обладают отличным профилем безопасности.

Рис. 3. Механизмы действия АЛК в терапии ДПН.



Оптимизированный гликемический контроль является эффективным у пациентов с СД типа 1, но в значительно меньшей степени – у больных СД типа 2 (B.Callaghan, 2012). Поэтому у данных больных на первое место выходят препараты патогенетической терапии. В этой статье рассмотрим фармакологические аспекты применения патогенетического препарата АЛК в лечении диабетической нейропатии.

К основным эффектам патогенетических препаратов относятся: торможение полиолового пути метаболизма глюкозы и уменьшение накопления токсичного сорбитола и фруктозы в клетках (ингибиторы альдозоредуктазы), замещение эссенциальных жирных кислот (γ-линоленовая кислота), снижение окислительного стресса (АЛК, витамин Е), блокада ПК-С (рубоксистаурин), регенерация нейронов (факторы роста нервов), улучшение эндоневрального кровотока (ингибиторы ангиотензипревращающего фермента – ИАПФ), торможение образования токсичных продуктов гликирования (АЛК, пимагедин, бенфотиамин). Кроме того, гиполипидемическое лечение может улучшить функцию нейронов. Однако, несмотря на обилие терапевтических возможностей, очень немногие из приведенных препаратов имеют убедительную доказательную базу (N.Papanas, 2014). На этом фоне препараты АЛК имеют очевидное преимущество. Во-первых, АЛК обладает

комплексным действием, охватывающим большинство перечисленных путей патогенеза ДПН, во-вторых – имеет наибольшее количество клинических испытаний с однородными результатами о его высокой эффективности и безопасности.

Фармакодинамика АЛК

АЛК представляет собой уникальный растворимый в воде и липидах антиоксидант, который имеет важное значение для биоэнергетических процессов в митохондриях. АЛК является жирной кислотой с цепью средней длины, получаемой в результате расщепления линолевой кислоты, существует в виде двух стереоизомеров: R-(+)-АЛК и S-(-)-АЛК.

В настоящее время в медицинской практике используются разные препараты АЛК, которые различаются по количеству активного вещества в виде таблеток или растворов для инъекций. Препараты АЛК представлены тремя солями: меглютаминовой (Тиогамма); этилендиаминовой (Эспалипон, Берлитион), трометамоловой (Тиоктацид). Тип соли не влияет на эффективность и безопасность препарата АЛК. Берлитион («Берлин-Хеми Гмбх», Германия) выпускается в виде раствора для инъекций (300 и 600 мг) и таблеток (300 мг). Опыт применения Берлитиона в России насчитывает более 15 лет. Эффективность и безопасность применения Берлитиона в терапии ДПН продемонстрирована в большом числе зарубежных и ряде отечественных исследований (И.А.Бондарь, 2014).

Основные эффекты АЛК

В настоящее время экспериментально и клинически подтверждены следующие эффекты АЛК (рис. 3):

1. Антиоксидантное действие. АЛК – эндогенный антиоксидант прямого (связывает свободные радикалы) и непрямого действия, защищает клетки от повреждения продуктами перекисного окисления липидов. Сама АЛК и дигидролипоат хелатируют ряд переходных металлов, восстанавливают прочие антиоксиданты (аскорбат и витамин Е), повышают внутриклеточный уровень глутатиона и убихинона. За счет антиоксидантного действия АЛК улучшает эндоневральный кровоток при ДПН (M.Nagamatsu, 1995, N.Cameron, 1998, Y.Mitsui, 1999, M.Stevens, 2000, L.Coppey, 2001, T.Kunt, 1999). АЛК снижает параметры окислительного стресса у пациентов с СД (L.Androne, 2000).
2. Метаболические эффекты. АЛК участвует в энергетическом метаболизме клетки в качестве субстрата, кофактора разных ферментов, например, мультиферментных комплексов окислительного декарбоксилирования пировиноградной и а-кетокислот. В результате применения АЛК у пациентов с СД нормализуется углеводный обмен (повышает чувствительность клеток к инсулину, способствует снижению концентрации глюкозы в плазме крови и увеличению концентрации гликогена в печени, профилактирует осложнения СД; уменьшает образование конечных продуктов прогрессирующего гликозилирования белков в нервных клетках, улучшает микроциркуляцию и эндоневральный кровоток, снижает накопление патологических метаболитов в виде полиолов и тем самым уменьшает отек нервной ткани). Пациентам с ДПН следует поддерживать оптимальный уровень глюкозы в крови (в случае необходимости корректировать дозы гипогликемических препаратов). Препарат уменьшает концентрацию вредных фракций липидов и холестерина в крови (И.А.Бондарь, 2014); увеличивает биосинтез фосфолипидов, в частности, фосфатидилинозитола, благодаря чему способствует восстановлению поврежденной структуры клеточных мембран; нормализует проведение нервных импульсов. АЛК у пациентов с ДПН дополнительно стимулирует функцию скелетных мышц за счет активации продукции аденозинтрифосфата (АТФ) в митохондриях (B.Barbiroli, 1996).
3. Дезинтоксикационное действие. Препарат устраняет токсическое влияние метаболитов алкоголя (ацетальдегида, пировиноградной кислоты), уменьшает избыточное образование молекул свободных кислородных радикалов, уменьшает эндоневральную гипоксию и ишемию, ослабляя проявления полинейропатии в виде парестезий, ощущения жжения, боли и онемения конечностей.
4. Противовоспалительное действие АЛК доказано в экспериментальных и клинических исследованиях. АЛК тормозит транслокацию в ядро «дирижера» воспаления – транскрипционного фактора NF-κB. АЛК-терапия уменьшает NF-κB активацию в мононуклеарной фракции крови пациентов с СД (M.Hofmann, 1999). По-видимому, промежуточным звеном этого эффекта является активация протеинкиназы С и сопряженное увеличение уровня циклического аденозинмонофосфата в клетке. В любом случае, результат – снижение продукции провоспалительных цитокинов интерлейкина (ИЛ)-1, ИЛ-6, ИЛ-17 и интерферона γ, ингибирование экспрессии молекул адгезии (VCAM-1, ICAM-1) с последующим сдерживанием избыточного ответа клеточного иммунитета (W.-J.Zhang, 2001).
5. Органопротекторное действие: нейротрофическое, ангиопротекторное. АЛК нормализует работу сосудов и нейронов, защищает клетки от негативного воздействия разных факторов. АЛК улучшает микроциркуляцию (E.Haak, 2000), по всей видимости за счет облегчения NO-зависимой вазодилатации у больных СД (T.Heitzer, 2001) и улучшения реологических свойств крови (M.Hoffman, 1997). Способность АЛК повышать уровень миоинозитола и креатинфосфата в нейронах является важнейшим компонентом его нейропротекторного эффекта [Е.Б.Меньщикова, 2006). Кроме того, АЛК стимулирует секрецию фактора роста нервов, ускоряет рост/регенерацию нерва после его перерезки или сдавления (экспериментальные данные), повышает нейрональную пластичность. АЛК активирует приток крови, поглощение и метаболизм глюкозы в периферических нервах наряду с увеличением скорости проводимости потенциала по мембране нейрона (M.Stevens, 2000). Более того, она исправляет дефицит нейропептидов (например, нейропептид Y и вещества Р) в спинном мозге (N.Garrett, 1997) и подавляет активацию NF-κB в периферических нейронах (A.Bierhaus, 1997). АЛК оказывает нейрозащитное действие при реперфузионном повреждении (Y.Mitsui, 1999), улучшает состояние пациентов с гипералгезией (N.Cameron, 2001). Таким образом, цитопротекторное действие АЛК зависит от ее метаболической, антиокислительной и противовоспалительной активностей (S.Sola, 2005).

В целом АЛК оказывает благотворное воздействие на эндотелиальную функцию, окислительный стресс и утилизацию глюкозы, нарушения которых являются основными звеньями патогенеза диабетической нейропатии (A.Boulton, 2013, J.Evans, 2000).

Таким образом, АЛК является ценным препаратом для лечения диабетической нейропатии и имеет три дополнительных преимущества по сравнению с симптоматическими анальгетиками:

а) она лучше переносится;
б) начало ее действия является более быстрым;
в) она не только действует на боль, но и, будучи патогенетическим средством, снижает другие жалобы (парестезию и онемение) вместе с устранением сенсорного дефицита и мышечной слабости.

Сочетание эффективности с отсутствием серьезных побочных эффектов является важным преимуществом АЛК перед центральными анальгетиками, например, антиде-

прессантом дулоксетином, от приема которого отказываются 16% пациентов из-за побочных эффектов (M.Lunn, 2014).

Фармакокинетика АЛК

При пероральном применении АЛК хорошо абсорбируется в пищеварительном тракте с помощью pH-зависимых транспортеров монокарбоновых кислот, биодоступность составляет 20–30% (эффект первого прохождения через печень). Проникает через гематоэнцефалический барьер, распределяется вне и внутри клеток, где превращается в дигидролипоевую кислоту. Метаболизируется S-метилированием и b-окислением, основные метаболиты в неактивном состоянии выводятся преимущественно почками (80–90%), частично с желчью. In vitro АЛК образует соединения с ионами металлов, а также умеренно растворимые комплексы с молекулами сахаров.

Клиническая эффективность и безопасность АЛК в терапии ДПН

В настоящее время препараты АЛК в терапии ДПН имеют самую обширную доказательную базу. АЛК – единственное патогенетическое средство лечения ДПН с доказанной в 9 рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) эффективностью. Препарат АЛК Берлитион, влияя на окислительный стресс, воспаление, эндотелиальную дисфункцию, метаболизм глюкозы и липидов, действует на важнейшие патогенетические звенья развития диабета и его осложнений, в частности – ДПН (рис. 3). Поэтому Берлитион, как продемонстрировано в клинических исследованиях, увеличивает продолжительность активной жизни пациентов с ДПН.

Терапевтическая эффективность АЛК в лечении ДПН доказана в исследованиях ALADIN, ALADIN-II, ALADIN-III, OPRIL, SYDNEY2 (см. таблицу). Результаты исследований показали, что введение больным СД АЛК (600 или 1200 мг/сут внутривенно 3 нед + перорально 6 мес; перорально 600 и 1200 мг/сут 2 и 4 года; перорально 1800 мг/сут 3 нед) уменьшает клинические симптомы нейропатии (боль, жжение, онемение, парестезии), уменьшает мышечную слабость, улучшает электрофизиологические показатели функции нервов (повышение скорости проведения возбуждения по чувствительным и двигательным нервным волокнам), при длительном применении способствует дальнейшему улучшению неврологических показателей (D.Ziegler, 1995, 1999, 2011).

Значительное улучшение отмечено при сочетании парентеральной (600 мг в день 3 нед) и пероральной терапии (600 мг 1–3 раза в день в течение 6 мес). Для закрепления эффекта лечения курс терапии рекомендуется проводить 2 раза в год. АЛК в дозах 600 и 1200 мг в день демонстрирует одинаковую эффективность, однако доза 1200 мг вызывала большую частоту побочных эффектов (тошнота). Интересно, что у больных с ДПН после внутривенного введения АЛК в дозе 600 мг в течение 3 нед улучшение неврологических показателей сохраняется до 2 мес (A.Ametov, 2010).

Препаратами выбора в лечении болевой формы ДПН являются центральные анальгетики и антидепрессанты, однако применение АЛК, действующей на центральное звено патогенеза осложнений СД, позволяет значительно снизить потребление этих препаратов пациентами с СД. Так, длительное применение АЛК сопровождается уменьшением болевого синдрома у 75% пациентов (H.-J.Ruessmann, 2009).

После 3–5 нед лечения АЛК достигается значительное улучшение состояния пациентов с ДПН – снижение выраженности нейропатических симптомов (боль, ощущение жжения, парестезия, онемение) и улучшение клинических признаков (сухожильные рефлексы, восприятие вибрации,

Берлитион®
тиоктовая кислота



ЭНДОГЕННЫЙ АНТИОКСИДАНТ
ПРЯМОГО И НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ[1]

Теперь 3 формы:

600 мг ампулы

300 мг ампулы

300 мг таблетки

Широкая линейка доз и лекарственных форм[1]

- Патогенетическое лечение диабетической полинейропатии[2]
- Антиоксидантная защита нервных волокон от воздействия свободных радикалов[1]
- Способствует восстановлению болевой и тактильной чувствительности при диабетической полинейропатии[3]

Международное непатентованное название: тиоктовая кислота.
Показания: диабетическая полинейропатия; алкогольная полинейропатия.
Противопоказания: повышенная чувствительность к тиоктовой (α-липоевой) кислоте или другим компонентам препарата; беременность, период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; дефицит лактазы, наследственная непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (для таблетированной формы).
Способ применения и дозы. В начале лечения препарат назначают внутривенно капельно в суточной дозе 300-600 мг. Перед применением содержимое ампул разводят в 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят внутривенно капельно медленно, в течение не менее 30 минут. Поскольку действующее вещество чувствительно к свету, раствор для инфузии готовят непосредственно перед применением. Защищенный от света раствор может храниться примерно в течение 6 часов. Курс лечения составляет 2-4 недели. Затем переходят на поддерживающую терапию таблетированной формой препарата (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) в дозе 300-600 мг в сутки.
Таблетки принимают натощак, приблизительно за 30 минут до приема пищи, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости. Возможно длительное применение препарата. Продолжительность курса лечения и необходимость его повторения определяются врачом.
Побочные эффекты. Со стороны нервной системы: изменение или нарушение вкусовых ощущений, диплопия, судороги. Со стороны системы гемостаза: пурпура, тромбоцитопатия. Со стороны обмена веществ: снижение уровня глюкозы в плазме крови (из-за улучшения усвоения глюкозы). Со стороны иммунной системы: аллергические реакции, такие как кожная сыпь, крапивница (уртикарная сыпь), зуд, в единичных случаях – анафилактический шок. Местные реакции (при применении парентеральных форм): чувство жжения в месте введения. Прочие (при применении парентеральных форм): при быстром внутривенном введении наблюдались самопроизвольно проходящие повышение внутричерепного давления (чувство тяжести в голове) и затруднение дыхания.
Условия хранения: при температуре не выше 25°С, в защищенном от света месте. Не замораживать.
Лекарственное средство хранить в недоступном для детей месте.
Условия отпуска из аптек: по рецепту.

Отпускается по рецепту. Информация предназначена для специалистов здравоохранения. RU_Ber_01_2015_modul. одобрено 15.06.2015

Литература:
1. Инструкции по применению препарата (от 28.03.12, 06.07.11, 06.06.12).
2. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. Diabetes Care 2010; 33:2285-2293.
3. Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant α-lipoic acid: a meta-analysis // Diabetic Medicine,2004, Vol.21, P.114-121

БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ

Реклама

ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини»
123317, Москва, Пресненская набережная, д. 10
БЦ «Башня на Набережной», блок Б
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01
http://www.berlin-chemie.ru

Подробная информация о препаратах содержится в инструкциях по применению от 28.03.12, 06.07.11, 06.06.12.
Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту.

Рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования с ис`пользованием АЛК при диабетической нейропатии

Исследование	Пациенты СД типа 1/ СД типа 2	Суточная доза, мг	Длительность/ путь	Терапевтические эффекты	ПЭ	Ссылка
ALADIN	0/328	100/600/1200/плацебо	3 нед внутривенно	TSS*NDS*HPAL*	Нет	D.Ziegler, 1995
ALADIN II	65	600/1200/плацебо	2 года внутрь	SNCV* SNAP* MNCV*	Нет	M.Reljanovic, 1999
ALADIN III	0/508	600 внутривенно + 1800 перорально/плацебо	3 нед внутривенно +6 мес перорально	TSS§/N NIS */§ NIS-LL §/§	Нет	D.Ziegler, 1999
DEKAN	0/73	800/плацебо	4 мес перорально	Вариабельность сердечного ритма*	Нет	D.Ziegler, 1997
ORPIL	0/24	1800/плацебо	3 нед перорально	TSS* HPAL§ NDS*	Нет	K-J.Ruhnau, 1999
SYDNEY	30/90	600/плацебо	3 нед внутривенно	TSS* NSC* NIS*	Нет	A.Ametov, 2003
SYDNEY 2	30/151	600/1200/1800/плацебо	5 нед перорально	TSS* NSC* NIS*	Дозозависимо	D.Ziegler, 2006
NATHAN1	110/344	600/плацебо	4 года перорально	NSC* NIS* NIS-LL* NCV§	*	D.Ziegler, 2011
Метаанализ	103/1055	600/плацебо	3 нед внутривенно	TSS* NIS-LL* NIS*	Нет	D.Ziegler, 2004
Метаанализ	60/1100	ALADIN, ALADIN III, SYDNEY, SYDNEY 2, ORPIL	См. выше	См. выше	См. выше	C.Mcllduff, 2011
Метаанализ	60/593	ALADIN, SYDNEY, SYDNEY 2, ORPIL	3 нед внутривенно 3,5 нед перорально	TSS* TSS*	См. выше	G.Mijnhout, 2012
Метаанализ	1058	300/450/600	2–4 нед внутривенно	MNCV* SNCV* NCV*	Нет	T.Han, 2012
Метаанализ	27 РКИ	600	Внутривенно, перорально	NIS-LL* TSS*	Нет	N.Bakici , 2016

*Улучшение по сравнению с плацебо; § тренд в сторону улучшения по сравнению с плацебо; n – разницы нет по сравнению с плацебо.
Примечание. HPAL – Гамбургская шкала боли (баллы); MNCV – скорость двигательной нервной проводимости; NDS – нейропатическая инвалидность; NIS-LL – шкала выраженности нейропатии (нижних конечностей); SNAP – потенциал действия чувствительного нерва; SNCV – скорость сенсорной нервной проводимости; TSS – общий балл симптомов нейропатии.

температуры и боли, мышечной силы).

Метаанализы результатов клинических испытаний подтвердили, что лечение пациентов с ДПН с помощью АЛК 600 мг/сут внутривенно в течение 3 нед является безопасным и значительно улучшает состояние пациентов, снижает нейропатический дефицит (доказательства класса Ia) (D.Ziegler, 2004). Общий балл симптомов ДПН был уменьшен на -2,45 (95% доверительный интервал – ДИ -4,52; -0,39) после внутривенного применения АЛК 600 мг, и на -1,95 (95% ДИ -2,89; -1,01) при пероральном введении (N.Bakici, 2016).

Самым продолжительным исследованием активности АЛК в терапии ДПН явилось исследование NATHAN 1, которое длилось 4 года. Ретроспективный анализ данных этого РКИ позволил выделить группы пациентов с наиболее высокой чувствительностью к терапии АЛК. В РКИ вошли 460 больных СД с ДПН от легкой до умеренной, 600 мг АЛК внутрь 1 раз в сутки или плацебо. Оценивали выраженность нейропатии нижних конечностей (NIS-LL) и частоту сердечных сокращений во время глубокого дыхания (HRDB). Оказалось, что улучшение состояния и профилактика прогрессирования NIS-LL на фоне лечения АЛК в течение 4 лет по сравнению с плацебо выявлены у мужчин более позднего возраста, с более низким индексом массы тела, нормальным кровяным давлением, отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом, на фоне лечения инсулином, большой продолжительностью диабета и нейропатии. Кроме того, пациенты, получавшие ИАПФ, показали лучший результат в HRDB после 4 лет лечения АЛК. Таким образом, оптимальное управление факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний может способствовать повышению эффективности применения АЛК у пациентов с более высоким бременем болезни (D.Ziegler, 2016).

Способ применения и дозы

В начале лечения препараты АЛК назначают внутривенно капельно в суточной дозе 300–600 мг (1–2 ампулы). Перед применением содержимое 1–2 ампул (12–24 мл препарата) разводят в 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят внутривенно капельно медленно, в течение не менее 30 мин. Поскольку действующее вещество чувствительно к свету, раствор для инфузии готовят непосредственно перед применением. Приготовленный раствор необходимо защищать от воздействия света, например, с помощью алюминиевой фольги. Защищенный от света раствор может храниться примерно в течение 6 ч. Курс лечения составляет 2–4 нед. Затем переходят на поддерживающую терапию таблетированными препаратами АЛК в дозе 300–600 мг/сут. Продолжительность курса лечения и необходимость его повторения определяется врачом.

Заключение

АЛК является патогенетически обоснованным, эффективным и безопасным средством для лечения диабетической нейропатии, как показано в нескольких двойных слепых рандомизированных контролируемых исследованиях (доказательства класса Ib). Кроме того, 5 метаанализов подтвердили эти наблюдения на самом высоком уровне доказательств (Ia).

Литература/References

1. Ametov A, Barinov A, O'Brien P et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alphalipoic acid. The SYDNEY Trial. Diabetes Care 2003; 26: 770–6.
2. Ametov AS, Novosadova MV, Barinov AN et al. Long-term effect of 3-week intravenous alpha-lipoic acid administration in symptomatic diabetic polyneuropathy with clinical manifestations. Ter Arkh 2010; 82 (12): 61–4.
3. Androne L, Gavan NA, Veresiu IA, Orasan R. In vivo effect of lipoic acid onlipid peroxidation in patients withdiabetic neuropathy. In Vivo 2000; 14: 327–30.
4. Arrezo JC. The use of electrophysiology for the assessment ofdiabetic neuropathy. Neuroscience Research Communications 1997; 21: 13–23. (doi:10.1002/(SICI)1520-6769(199707)21:1!13::AID-NRC203O3.0.CO;2-P)
5. Barbiroli B, Medori R, Tritschler HJ, Iotti S. Thioctic acid stimulates muscleATP production in patients withtype-2-diabetes and diabeticpolyneuropathy. Diabetes Stoffwechsel 1996; 5 (Suppl. 3): 71–6.

6. Bartkoski S, Day M. Alpha-Lipoic Acid for Treatment of Diabetic Peripheral Neuropathy. Am Fam Physician 2016; 93 (9): 786.
7. Bierhaus A, Chevion S, Chevion M et al. Advanced glycation end productinduced activation of NF-kB is suppressed by alpha-lipoic acid in cultured endothelial cells. Diabetes 1997; 46: 1481–90.
8. Boulton AJ, Kempler P, Ametov A, Ziegler D. Whither pathogenetictreatments for diabetic polyneuropathy? Diabetes Metab Res Rev 2013; 29: 327–33.
9. Bakici N, Fakkel TM, van Neck JW et al. Systematic review of treatments for diabetic peripheral neuropathy. Diabet Med 2016 Jan 29. doi: 10.1111/dme.13083. [Epub ahead of print]
10. Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, Hughes RA. Enhanced glucose controlfor preventing and treating diabeticneuropathy. Cochrane Database Syst Rev 2012; 6: CD007543.
11. Cameron NE, Cotter MA, Horrobin DH, Tritschler HJ. Effectsof a-lipoic acid on neurovascular function in diabetic rats:interaction with essential fatty acids. Diabetologia 1998: 41390–399. (doi:10.1007/s001250050921)
12. Cameron NE, Jack AM, Cotter MA. Effect of alpha-lipoic acid on vascularresponses and nociception in diabeticrats. Free Radic Biol Med 2001; 31: 125–35.
13. Coppey LJ, Gellett JS, Davidson EP et al. Effect of antioxidant treatment of streptozotocininduceddiabetic rats on endoneurial blood flow, motor nerveconduction velocity, and vascular reactivity of epineurial arteriolesof the sciatic nerve. Diabetes 2001; 50: 1927–37. (doi:10.2337/diabetes.50.8.1927)
14. Coppini DV, Bowtell PA, Weng C et al. Showing neuropathy is related toincreased mortality in diabetic patients --a survival analysis using an acceleratedfailure time model. J Clin Epidemiol 2000; 53: 519–23.
15. Evans JL, Goldfine ID. Alpha-lipoic acid:a multifunctional antioxidant thatimproves insulin sensitivity in patientswith type 2 diabetes. Diabetes Technol Ther 2000; 2: 401–13.
16. Garrett NE, Malcangio M, Dewhurst M, Tomlinson DR. Alpha-Lipoic acid corrects neuropeptide deficits in diabetic rats via induction of trophic support. Neurosci Lett 1997; 222: 191–4.
17. Haak E, Usadel KH, Kusterer K et al. Effects of alpha-lipoic acid on microcirculation in patients with peripheral diabetic neuropathy. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2000; 108:1 68–74.
18. Han T, Bai J, Liu W, Hu Y. A systematic review and meta-analysis of alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. Eur J Endocrinol 2012; 167: 465–71.
19. Heitzer T, Finckh B, Albers S et al. Beneficial effects of alpha-lipoic acid andascorbic acid on endothelium-dependent,nitric oxide-mediated vasodilation indiabetic patients: relation to parametersof oxidative stress. Free Radic Biol Med 2001; 31: 53–61.
20. Hoffman M, Zimmer G. Lipoate prevention of diabetic microangiopathy. In: Fuchs J, Packer L, Zimmer G, editors. Lipoic acid in health and disease. New York: Marcel Decker, 1997; p. 168–74.
21. Hofmann MA, Schiekofer S, Isermann B et al. Peripheral bloodmononuclear cells isolated from patients with diabetic nephropathy show increased activation of the oxidative-stress sensitive transcription factor NF-kappaB. Diabetologia 1999; 42: 222–32.
22. Javed S, Petropoulos IN, Alam U, Malik RA. Treatment of painful diabetic neuropathy. Ther Adv Chronic Dis 20154 6 (1): 15–28. DOI: 10.1177/2040622314552071
23. Kunt T, Forst T, Wilhelm A et al. a-Lipoic acid reduces expression of vascular cell adhesion molecule-1 and endothelial adhesion of human monocytes after stimulation with advanced glycation end products. Clinical Sci 1999; 96: 75–82. (doi:10.1042/CS19980224)
24. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. Cochrane Database Syst Rev 2014; 1: CD007115.
25. McIlduff CE, Rutkove SB. Critical appraisal of the use of alpha lipoic acid (thioctic acid) in the treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy. Ther Clin Risk Manag 2011; 7: 377–85.
26. Mijnhout GS, Kollen BJ, Alkhalaf A et al. Alpha lipoic Acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Endocrinol 2012; 2012: 456279.
27. Mitsui Y, Schmelzer JD, Zollman PJ et al. a-Lipoic acid provides neuroprotection from ischemia–reperfusion injury of peripheral nerve. J Neurol Sci 1999; 163: 11–6. (doi:10.1016/S0022-510X(99)00017-9)
28. Moura FA, de Andrade KQ, dos Santos JC, Goulart MO. Lipoic Acid: its antioxidant and anti-inflammatory role and clinical applications. Curr Top Med Chem 2015; 15 (5): 458–83.
29. Nagamatsu M, Nickander KK, Schmelzer JD et al. Lipoic acid improves nerve blood flow,reduces oxidative stress, and improves distal nerve conduction inexperimental diabetic neuropathy. Diabetes Care 1995; 18: 1160–7. doi:10.2337/diacare.18.8.1160
30. Papanas N, Ziegler D. Efficacy of a-lipoic acid in diabetic neuropathy. Exp Opin Pharmacother 2014; 15 (18): 2721–31.
31. Reljanovic M, Reichel C, Rett K et al. Treatment of diabetic peripheralneuropathy with the antioxidant thiocticacid (alpha-lipoic acid). A two-yearmulticenter randomized double blindplacebo controlled trial (ALADIN II).Free Rad Res 1999; 31: 171–9.
32. Ruessmann H-J. Switching from pathogenetic treatment with -lipoic acid to gabapentin and other analgesics in painful diabetic neuropathy: a real-world study in outpatients. J Diabetes Complications 2009; 23: 174–7.
33. Ruhnau K-J, Meissner HP, Finn JR et al. Effects of 3-week oral treatmentwith the antioxidant thioctic acid (alphalipoicacid) in symptomatic diabeticpolyneuropathy. Diabet Med 1999; 16: 1040–3.
34. Sola S, Mir MQ, Cheema FA et al. Irbesartan and lipoic acid improve endothelial function and reduce markers of inflammation in the metabolic syndrome: results of the irbesartan and lipoic acid in endothelial dysfunction (ISLAND) study. Circulation 2005; 111: 343–8.
35. Stevens MJ, Obrosova I, Cao X et al. Effects of DL-alpha-lipoic acid onperipheral nerve conduction, blood flow,energy metabolism, and oxidative stressin experimental diabetic neuropathy. Diabetes 2000; 49: 1006–15.
36. Tingting Han, Jiefei Bai, Wei Liu, Yaomin Hu. A systematic review and meta-analysis of a-lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy Eur J Endocrinol 2012; 167: 465–71.
37. Varkonyi T, Putz Z, Keresztes K et al.Current options and perspectives in the treatment of diabetic neuropathy.Curr Pharm Des 2013; 19: 4981–5007.
38. Vinik AI, Maser RE, Ziegler D. Neuropathy: the crystal ball forcardiovascular disease? Diabetes Care 2010; 33: 1688–90.
39. Wada H, Shintani D, Ohlrogge J. Why do mitochondria synthesize fatty acids? Evidence for involvement in lipoic acid production. Proc Natl Acad Sci U.S.A. 1997; 94: 1591–6.
40. Weiskirchen R. Hepatoprotective and Anti-fibrotic Agents: It's Time to Take the Next Step. Front. Pharmacol 2016; 6: 303. doi: 10.3389/fphar.2015.00303
41. Zhang W-J, Frei B. Alpha-Lipoic acid inhibits TNF-a-induced NF-kB activation and adhesion molecule expression in human aortic endothelial cells. FASEB J 2001; 15: 2423–32.
42. Zhong-Wei Zhang, Xiao-Chao Xu, Ting Liu, Shu Yuan. Mitochondrion-Permeable Antioxidants to Treat ROS-Burst-Mediated Acute Diseases Oxidative. Medicine and Cellular Longevity 2016. Article ID 6859523, 10 pages doi.org/10.1155/2016/6859523
43. Ziegler D, Ametov A, Barinov A et al. Oral treatment with alpha-lipoic acidimproves symptomatic diabeticpolyneuropathy: The SYDNEY 2 trial. Diabetes Care 2006; 29: 2365–70.
44. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicentre randomized controlled trial (ALADIN III Study). ALADIN III Study Group. Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. Diabetes Care 1999; 22: 1296–301.
45. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study). Diabetologia 1995; 38: 1425–33.
46. Ziegler D, Low PA, Litchy WJ et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. Diabetes Care 2011; 34 (9): 2054–60.
47. Ziegler D, Nowak H, Kempler P et al. Treatment of symptomatic diabeticpolyneuropathy with the antioxidantalpha-lipoic acid: a meta-analysis. Diabet Med 2004; 21: 114–21.
48. Ziegler D, Schatz H, Conrad F et al. Effects of treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on cardiac autonomicneuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlledmulticenter trial (DEKAN Study). Diabetes Care 1997; 20: 369–73.
49. Ziegler D, Low PA, Freeman R et al. Predictors of improvement and progression of diabetic polyneuropathy following treatment with -lipoic acid for 4 years in the NATHAN 1 trial. J Diabetes Complications 2016; 30 (2): 350–6. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2015.10.018. Epub 2015 Nov 10
50. Бондарь И.А. Применение берлитиона в диабетологии. Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. 2014; 20: 2–8. / Bondar' I.A. Primenenie berlitiona v diabetologii. Effektivnaia farmakoterapiia. Endokrinologiia. 2014; 20: 2–8. [in Russian]
51. Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К. и др. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты. М., 2006. / Men'shchikova E.B., Lankin V.Z., Zenkov N.K. i dr. Okislitel'nyi stress. Prooksidanty i antioksidanty. M., 2006. [in Russian]
52. Недосугова Л.В. Альфа-липоевая кислота (Эспа-липон) в комплексном лечении диабетической нейропатии. Международный эндокринологический журн. 2007; 8 (2): 49–51. / Nedosugova L.V. Al'fa-lipoevaia kislota (Espa-lipon) v kompleksnom lechenii diabeticheskoi neiropatii. Mezhdunarodnyi endokrinologicheskii zhurn. 2007; 8 (2): 49–51. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Карева Елена Николаевна – д-р мед. наук, проф., каф фармакологии ФГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, каф. молекулярной фармакологии и радиобиологии им. акад. П.В.Сергеева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: elenakareva@mail.ru

Автономная нейропатия сердца у больных сахарным диабетом типа 2

Е.С.Крутиков✉, В.А.Цветков, С.И.Чистякова

Медицинская академия им. С.И.Георгиевского ФГАОУ ВО Крымского федерального университета им. В.И.Вернадского. 295006, Россия, Симферополь, бул. Ленина 5/7.

Диабетическая автономная нейропатия сердца развивается в течение 3–5 лет заболевания сахарным диабетом, приводит к снижению сократимости миокарда, вызывает нарушения сердечного ритма, повышает частоту развития латентной ишемии и инфаркта миокарда.
Целью настоящего исследования являлось выявление влияния препарата Кокарнит на изменение симптомов автономной нейропатии сердца у больных сахарным диабетом.
Материал и методы исследования. Обследовано 50 больных СД типа 2. Все пациенты исследуемой группы получали Кокарнит (лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения при введении 1 раз в сутки внутримышечно в дозе 2 мл на протяжении 9 дней ежедневно, затем еще 3 инъекции по 2 мл через день). Основными критериями эффективности исследуемого препарата было изменение динамики симптоматики по 5 стандартным тестам D.Ewing и изменения параметров вариабельности сердечного ритма.
Результаты и выводы. Применение Кокарнита не вызвает побочных явлений, при этом улучшает общее клиническое самочувствие пациентов по шкале GCIC; его использование оказывает благоприятное влияние на показатели кардио-васкулярной вегетативной иннервации. Это проявляется в улучшении результатов тестов D.Ewing. Терапия Кокарнитом способствует увеличению вариабельности сердечного ритма. Наблюдается увеличение временных и спектральных показателей сердечного ритма по данным Холтеровского мониторирования. Применение препарата Кокарнит у больных СД типа 2 с проявлениями диабетической автономной нейропатии сердца необходимо в дозе 2 мл 1 раз в сутки внутримышечно ежедневно на протяжении 9 дней, затем по 2 мл через день еще 3 инъекции.
Ключевые слова: сахарный диабет, сердце, нейропатия.
✉nephrostar@yandex.ru
Для цитирования: Крутиков Е.С., Цветков В.А., Чистякова С.И. Автономная нейропатия сердца у больных сахарным диабетом типа 2. Consilium Medicum. 2016; 18 (9):

Autonomic heart neuropathy and its correction in type 2 diabetic patients

E.S.Krutikov✉, V.A.Tsvetkov, S.I.Chistyakova

S.I.Georgievsky Medical Academy V.I.Vernadsky Crimean Federal University. 295006, Russian Federation, Simferopol, bul. Lenina 5/7.

Diabetic autonomic neuropathy of the heart develops during 3–5 years of diabetes, leads to myocardial contractility decreasing, causes cardiac arrhythmia and increases the incidence of latent ischemia and myocardial infarction.
The aim of this study was to determine the effect of Cocarnit in heart autonomic neuropathy symptoms in patients with diabetes.
Material and methods. The study involved 50 patients with type 2 diabetes. All patients received Cocarnit (lyophilisates for solution for intramuscular injection, administered one time per day intramuscularly at a dose of 2 ml per day for 9 days, then 3 more injections of 2 ml every other day). The main criteria for the effectiveness of the study was the dynamics of the symptoms on 5 standard tests D.Ewing and changes in heart rate variability parameters.
Results and conclusions. Application of Cocarnit safe, no side effects, and improves the overall clinical impression of the patients on a scale of GCIC. Its use has a beneficial effect on the cardio-vascular autonomic nervous system, which manifests in improving the results of tests D. Ewing. Cocarnit therapy increases heart rate variability, which manifests an increase in its temporal and spectral parameters according to Holter monitoring. Cocarnit intramuscular injection once a day at a dose of 2 ml per day for 9 days, then 3 more injections of 2 ml every other day can be recommended to patients for treatment of the manifestations of heart.diabetic autonomic neuropathy.
Key words: diabetes mellitus, heart, neuropathy.
✉nephrostar@yandex.ru
For citation: Krutikov E.S., Tsvetkov V.A., Chistyakova S.I. Autonomic heart neuropathy and its correction in type 2 diabetic patients. Consilium Medicum. 2016; 18 (9):

Ведущее место среди причин снижения качества жизни, инвалидизации и смертности у больных с сахарным диабетом типа 2 (СД 2) занимает сердечно-сосудистая патология [1]. Поражения сердца при СД связаны не только с атеросклерозом, который развивается при этом заболевании значительно раньше и с более тяжелым течением, чем при других заболеваниях, но и с диабетической кардиомиопатией [2, 3]. Как уже установлено, у основной части больных СД развитие диабетической кардиомиопатии предшествует атеросклерозу [3]. Нарушение иннервации сердечно-сосудистой системы приводит к специфической патологии – диабетической автономной нейропатии сердца (ДАНС) [1, 2]. Применение методов автокорреляционного и спектрального анализа сердечного ритма позволило зарегистрировать широкую распространенность (72–93%) и раннее формирование, в течение первых 3–5 лет, нарушений иннервации миокарда – ДАНС [4, 5].

Проявлениями ДАНС могут быть тахикардия в состоянии покоя, фиксированный ригидный сердечный ритм (синдром «денервации сердца»), аритмия, ортостатическая гипотензия, безболевая ишемия и инфаркт миокарда, снижение толерантности к физическим нагрузкам, дисфункция левого желудочка и внезапная смерть. При этом даже доклиническая стадия ДАНС ухудшает прогноз жизни, повышает риск внезапной смерти вследствие фатальных нарушений ритма, безболевого инфаркта миокарда, апноэ во сне. В исследовании D.Ewing и соавт. еще в 1980 г. впервые продемонстрирована 56% смертность в течение 5 лет у больных СД 2 с четко определяемыми признаками и симптомами автономной нейропатии по сравнению с 15% уровнем смертности среди больных СД без ДАНС [6–8].

Наиболее ранним (субклиническим) признаком ДАНС является изменение вариабельности сердечного ритма (ВСР). Выявление вегетативной дисфункции до появления клинической симптоматики не только позволяет стратифицировать больных по степени риска, но и дает шанс с помощью медикаментозной терапии предотвратить ее дальнейшее прогрессирование [7, 9].

В настоящее время активно разрабатываются терапевтические подходы к лечению ДАНС. Так, имеются некоторые данные о эффективности препаратов α-липоевой кислоты, витаминов группы В, кардиометаболиков [11]. Представляет интерес использование комбинированных препаратов, оказывающих влияние на несколько звеньев патологических процессов при ДАНС. Кокарнит – кардионейропротектор, оказывающий активирующее действие на процессы аэробного окисления глюкозы и регулирующее влияние на процессы β-окисления жирных кислот. Препарат представляет собой рационально подобранный комплекс метаболических веществ и витаминов. Фармакологическое действие лекарственного средства Кокарнит

рассматривается как фармакология (фармакодинамика и фармакокинетика) каждого из действующих веществ, входящих в его состав: Трифосфаденина динатрия тригидрата (АТФ), Кокарбоксилазы, Витамина В12 (цианокобаламин) и Никотинамида. Все эти составляющие отлично зарекомендовали себя при лечении сердечно-сосудистых заболеваний, и осложнений СД 2.

Целью настоящего исследования являлось выявление влияния препарата Кокарнит на изменение симптомов автономной нейропатии сердца у больных СД 2.

Материал и методы исследования

Обследовано 50 больных СД 2 средней степени тяжести в стадии компенсации и субкомпенсации. Все пациенты находились на диспансерном учете эндокринолога поликлинического отделения ГБУЗ РК Симферопольская ГКБ №7. Средний возраст пациентов равнялся 51,4±8,2. В группе обследованных было 43% мужчин и 57% женщин. Длительность заболевания составила 6,2±2,4 года. Пациенты включались в исследование, если они соответствовали всем критериям включения: СД 2, возраст от 20 до 65 лет, наличие признаков нарушения вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы. Перед исследованием проводилось подписание формы информированного согласия на участие в программе и сборе какой-либо информации. Критериями исключения явились: тяжелые или декомпенсированные заболевания сердечно-сосудистой системы (острый инфаркт миокарда, острые нарушения мозгового кровообращения, тромботические осложнения), снижение функции почек и печени, онкологические заболевания, психические заболевания, которые могли затруднять оценку проводимой терапии, прием препаратов, влияющих на частоту сердечных сокращений, препаратов α-липоевой кислоты, в течение 4 нед до включения программы, прием Кокарнита в течение 4 нед до включения в исследование, наличие противопоказаний для назначения Кокарнита.

Контрольную группу (30 человек) составили практически здоровые лица в возрасте 39,8±4,2 года.

Все пациенты исследуемой группы получали Кокарнит 1 раз в сутки внутримышечно в дозе 2 мл на протяжении 9 дней ежедневно, затем еще 3 инъекции по 2 мл через день в условиях дневного стационара. Основными критериями эффективности исследуемого препарата было изменение динамики симптоматики по 5 стандартным тестам D.Ewing и изменения параметров вариабельности сердечного ритма по данным Холтеровского мониторирования. Также использовали второстепенные показатели: динамика оценки общего клинического впечатления по опроснику GSIC (Global Clinical Impression of change, GCIC) и частоту побочных эффектов от применения препарата Кокарнит.

Пациентов наблюдали в течение 15 дней, при 2 визитах: первый, базовый (включение в исследование); второй, через 15 дней от начала терапии. Во время всех визитов пациенты были оценены по тестам D.Ewing и определена ВСР. На первом и втором визитах были проведены общий анализ крови и биохимический анализы, характеризующие функции печени и почек. На втором визите оценивали эффективность лечения по шкале GCIC (значительное улучшение, умеренное улучшение, небольшое улучшение, без динамики, небольшое ухудшение, умеренное ухудшение, значительное ухудшение), наличие побочных эффектов от лечения.

Оценка по тестам D.Ewing [12] включала:

- Изменение частоты-сердечных сокращений (ЧСС) при медленном глубоком дыхании (6 в 1 мин). Наблюдаемое в норме ускорение ЧСС на вдохе и урежение на выдохе исчезает по мере прогрессирования недостаточности парасимпатической иннервации сердца. Разница между минимальной и максимальной ЧСС в 10 ударов и менее свидетельствует о нарушении парасимпатической иннервации сердца.
- Тест 30:15. Тест основан на учащении ЧСС при вставании с максимальным значением к 15-му удару с последующим урежением ритма с минимальным значением к 30-му удару.
- Тест Вальсальвы. При повышении внутрилегочного давления (пациент натуживается – дыхание в мундштук, соединенный с манометром, с целью поддержания давления в спирометре на уровне 40 мм рт. ст. в течение 10–15 с) в норме ЧСС увеличивается с последующей компенсаторной брадикардией. При нарушении парасимпатической регуляции сердечной деятельности этот феномен не выявляется.
- Тест Шелонга (ортостатическая проба). Пациент спокойно лежит на спине в течение 10 мин, после чего измеряется артериальное давление (АД). Затем пациент встает, и АД измеряется на 2, 4, 6, 8 и 10-й минуте. Отмечается снижение систолического АД (САД).
- Проба с изометрической нагрузкой. При сжатии динамометра в течение 3 мин до 1/3 максимальной силы руки отмечается подъем диастолического АД (ДАД).

При анализе состояния вегетативной кардиоваскулярной иннервации использовали тесты D.Ewing, которые интерпретировали по бальной шкале (табл. 1).

ВСР анализировалась во временной и частотной областях как при 5-минутной, так и при суточной регистрации кардиоинтервалографии. Суточная регистрация электрокардиографии (ЭКГ) проводилась на аппарате CardioTens фирмы Meditech. Во временной области изучались следующие показатели ВСР: длительность интервалов R-R, стандартное отклонение интервалов (SDNN), стандартное отклонение средних интервалов R-R среди всех NN-сегментов продолжительностью 5 мин (SDANN), стандартное отклонение разницы последовательных интервалов NN (RMSSD), триангулярный индекс (HVR index), коэффициент вариации кардиоинтервалов (CV), амплитуда моды (Amo), индекс напряженности регуляторных систем (SI) и циркадный профиль (ЦИ). В частотной области изучались следующие показатели ВСР: суммарная мощность спектра (TP), мощность высокочастотной составляющей спектра (волны HF), мощность низкочастотной составляющей спектра (волны LF), индекс вагосимпатического баланса (LF/HF). Прогностически неблагоприятными изменениями ВСР считались снижение TP, снижение мощности HF и возрастание мощности LF, а также увеличение их отношения. Для оценки переносимости физических нагрузок использовалась стандартная проба с 6-минутной ходьбой.

Таблица 1. Оценка кардиоваскулярных тестов по D.Ewing

Проба	Норма (0 баллов)	Пограничное значение (1 балл)	Патологическое значение (2 балла)
Тест с глубоким дыханием	>1,40	1,20–1,40	<1,20
Тест 30:15	>1,35	1,35–1,20	<1,2
Тест Вальсальвы	>1,70	1,30–1,70	<1,30
Ортостатическая проба, САД – снижение	<10	11–25	>25
Проба с изометрическим сокращением, ДАД – повышение	>15	10–14	<10

Таблица 2. Временные показатели ВСР			
Показатели	**Пациенты с СД 2 (n=100)**	**Контрольная группа (n=30)**	**Достоверность (*p*)**
SDNN, mc	108 (98; 112)	156 (132; 164)	0,032
SDANN, mc	99 (91; 108)	136 (124; 148)	0,028
RMSSD, mc	16 (14; 20)	22 (18; 26)	0,043
HVR index, y.e.	19 (17; 21)	22 (20; 24)	0,048

Статистические расчеты проводились с использованием пакетов прикладных программ Statistica 10, Microsoft Excel. При анализе применялись методы описательной статистики (для количественных переменных вычислялись такие показатели, как n – количество значений в анализируемой совокупности данных; при нормальном распределении вычисляли среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (σ), при описании признаков, не подчиняющихся закону нормального распределения, использовали медиану (Me), 25, 75-й перцентили, а для категориальных – частоту и долю в процентах). Критерий Крускала–Уоллиса (критерий H) применялся для оценки различий между выборками по уровню изучаемого признака. Критерий Вилкоксона (критерий T) применялся для связанных выборок для сравнения показателей до и после лечения. При выполнении сравнений уровень значимости (*p*) был принят равным 0,05.

Результаты исследования

У всех больных СД 2, включенных в исследование, были выявлены клинические признаки ДАНС, наиболее частыми из которых были постоянная тахикардия, ортостатическая гипотензия, у большинства пациентов (82%) также наблюдалась артериальная гипертензия. Также у обследованных пациентов наблюдали достоверное снижение временных показателей ВСР по сравнению с группой практически здоровых лиц (табл. 2).

ЦИ у больных СД 2 составил 1,17±0,06. В течение суток у больных наблюдалась постоянная тахикардия без ночного снижения пульса. При этом ЦИ частоты сердечных сокращений у пациентов в большинстве случаев – 63% был ригидным, что ассоциировалось с неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом (ЦИ<1,2), в 21% случаев – незначительно сниженным (ЦИ=1,2–1,23) и только у 16% – нормальным (ЦИ=1,24–1,42).

У больных, также отмечалось снижение спектральных показателей ВСР по сравнению с группой контроля. При этом в большей степени, отмечалось снижение показателей, характеризующих парасимпатический тонус вегетативной нервной системы (ВНС); рис. 1.

Также, у больных в положении «лежа» отмечалось достоверное (*p*<0,05) подавление активности парасимпатического отдела ВНС, что проявилось достоверным снижением показателей SDNN, CV и увеличением Amo, SI. Спектральный анализ ВСР у больных СД 2 выявил как существенное уменьшение TP, так и мощности во всех исследуемых диапазонах (HF, LF). Совокупность указанных изменений ВСР свидетельствовала о повышении риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных СД 2.

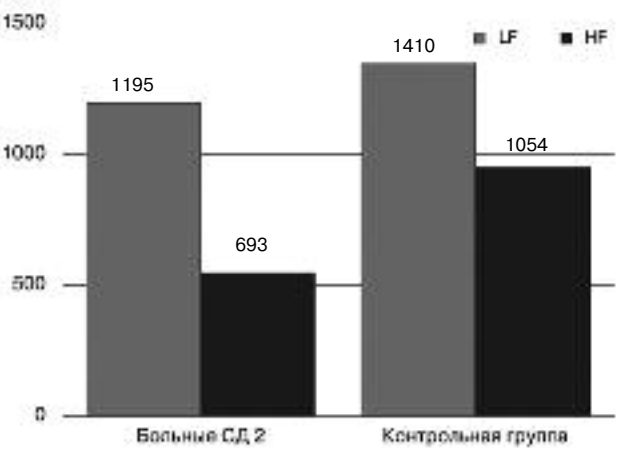
Анализ показателей кардиоинтервалографии во время активной ортостатической пробы обнаружил прогрессирующее снижение ВСР, уменьшение эфферентной парасимпатической активности и возрастание эфферентных симпатических влияний на синусовый узел сердца у пациентов с СД. Это проявлялось достоверным снижением показателей SDNN соответственно на 39,6% (*p*<0,05). Спектральный анализ ВСР в ортостазе у больных СД выявил как достоверное уменьшение TP соответственно на 66,9% (*p*<0,05) так и мощности в диапазонах мощности HF и LF соответственно на 114,7 и 154,2% (*p*<0,05).

Таким образом, отличительной особенностью реакций больных СД 2 на активную ортостатическую пробу являлось дальнейшее нарастание изменений ВСР, выявленное в условиях покоя, что свидетельствовало об усилении дисбаланса симпатической и парасимпатической нервной регуляции. Анализ представленных данных свидетельствовал о высокой распространенности нарушений ВСР у пациентов с СД 2.

С целью коррекции метаболических нарушений к стандартной терапии СД был добавлен препарат Кокарнит. Оценка эффективности препарата проводилась через 15 дней лечения.

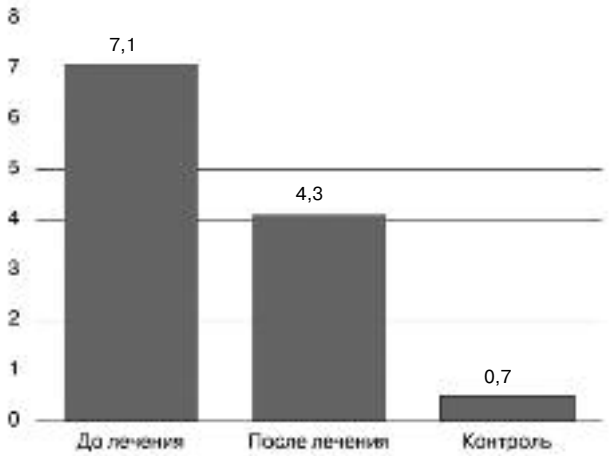
Все пациенты, включенные в данное исследование, завершили его, не указав каких-либо субъективных нежелательных эффектов. Через 15 дней приема Кокарнита больные были опрошены по опроснику GSIC, предусматривающему оценку пациентом общего клинического впечатления об изменении его функционального состояния. Так, подавляющее большинство пациентов (84%) отметили улучшение своего самочувствия в той или иной степени.

Рис. 1. Спектральные показатели ВСР.



* *p*=0,041
***p*=0,026

Рис. 2. Показатели тестов D.Ewing у больных СД.



**p*<0,05

Среди них умеренный эффект (явное улучшение, частичная ремиссия симптомов) указали 28% больных, остальные 56% оценили эффект как минимальный (незначительное улучшение, которое не изменяло потребности пациента в лечении). Больных, отметивших ухудшение состояния на фоне приема Кокарнита, не было. На втором визите с целью оценки безопасности проводимой терапии у всех пациентов были проведены общеклинический и биохимический анализы крови, которые не выявили случаев ухудшения гликемического контроля и показателей функции печени и почек.

На фоне терапии препаратом Кокарнит, наблюдалось нормализация ЦИ. Через 15 дней лечения ЦИ у больных СД составил 1,21±0,04; $p<0,05$. При этом нормальный ЦИ выявлялся у 44% пациентов, у 32% отмечался незначительно сниженный и у 24% – ригидный. Проводимое лечение приводило к уменьшению исходного значительного подавления активности парасимпатического отдела ВНС в положении «лежа», что проявилось достоверным увеличением показателей SDNN на 13% ($p<0,05$), CV на 21% ($p<0,05$), и уменьшением Amo на 20% ($p<0,05$), SI на 16% ($p<0,05$). Спектральный анализ ВСР после применения препарата выявил как достоверное повышение TP на 12% ($p<0,05$), так и мощности во всех исследуемых диапазонах HF на 38%, LF на 19% ($p<0,05$). Совокупность указанных изменений ВСР на фоне терапии Кокарнитом свидетельствовало о способности данного препарата существенно снижать риск потенциальных сердечно-сосудистых осложнений.

Аналогичная динамика изменений показателей ВСР под влиянием препарата Кокарнит была выявлена и в положениях «стоя». Анализ изменений показателей кардиоинтервалографии после лечения во время активной ортостатической пробы выявил повышение ВСР, эфферентной парасимпатической активности и снижение эфферентных симпатических влияний на синусовый узел. Это проявлялось достоверным повышением показателей SDNN на 37,4% ($p<0,05$), CV на 32,2% ($p<0,05$) и уменьшением Amo на 23,4% ($p<0,05$), SI на 18,9% ($p<0,05$). Спектральный анализ ВСР в ортостазе после лечения Кокарнитом выявил как достоверное повышение TP на 51,8% ($p<0,05$), так и мощности в диапазонах HF и LF соответственно на 41,1 и 34,2% ($p<0,05$).

У всех больных СД были выявлены нарушения вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы по результатам тестов D.Ewing, по сравнению с показателями контрольной группы (рис. 2).

Значение тестов D.Ewing в исследуемой группе больных до лечения составило 7,1±1,4 баллов, а в группе контроля 0,7±0,2 балла ($p<0,05$). После 15-дневного курса терапии, включавшей инъекции Кокарнита, показатели вегетативной иннервации улучшились по сравнению с исходным и составили 4,2±0,7 балла ($p<0,05$), однако оставались достоверно выше контрольных значений.

Таким образом, назначение препарата Кокарнит больным СД 2 привело к значительному улучшению показателей ВСР, переносимости физических нагрузок и тенденции к нормализации показателей, характеризующих реактивность сердечно-сосудистой системы во время функциональных нагрузочных проб. При этом препарат не оказывал достоверного влияния на уровень АД и продемонстрировал хорошую переносимость.

Выводы

1. Применение препарата Кокарнит у болных СД 2 в течение 15-дневного курса безопасно, не вызывает побочных эффектов и улучшает общее клиническое впечатление пациентов по шкале GCIC.
2. Использование препарата Кокарнит оказывает благоприятное влияние на показатели кардио-васкулярной ве-



гетативной иннервации, что проявляется в улучшении результатов по данным тестов D.Ewing.
2. Терапия Кокарнитом способствует увеличению вариабельности сердечного ритма, что проявляется увеличением его временных и спектральных показателей по данным Холтеровского мониторирования.
3. Препарат Кокарнит при введении 1 раз в сутки внутримышечно в дозе 2 мл на протяжении 9 дней ежедневно, затем еще 3 инъекции по 2 мл через день может быть рекомендован пациентам для лечения проявлений диабетической автономной нейропатии сердца.

Литература/References

1. Дедов И.И. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой (7-й вып.). Сахарный диабет. 2015; 18 (1 S). / Dedov I.I. i dr. Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom. Pod red. I.I. Dedova, M.V. Shestakovoi (7-i vyp.). Sakharnyi diabet. 2015; 18 (1 S). [in Russian]
2. Spallone V, Ziegler D, Freeman R et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. Diabetes/Metabolism Research and Reviews 2011; 27: 639–53.
3. Марданов А.У. К вопросам течения и прогноза кардиоваскулярных заболеваний у больных сахарным диабетом. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015; 1: 83–9. / Mardanov A.U. K voprosam techeniia i prognoza kardiovaskuliarnykh zabolevanii u bol'nykh sakharnym diabetom. Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika. 2015; 1: 83–9. [in Russian]
4. Sacre JW, Jellis CL, Marwick TH et al. Reliability of heart rate variability in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetic Medicine 2012; 7: 33–40.
5. Бондарь И.А., Демин А.А., Шабельникова О.Ю. Состояние сердца и сосудов при кардиоваскулярной форме автономной нейропатии у больных сахарным диабетом типа 2. Сахарный диабет. 2014; 2: 41–6. / Bondar' I.A., Demin A.A., Shabel'nikova O.Iu. Sostoianie serdtsa i sosudov pri kardiovaskuliarnoi forme avtonomnoi neiropatii u bol'nykh sakharnym diabetom tipa 2. Sakharnyi diabet. 2014; 2: 41–6. [in Russian]
6. Vinic A, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. Circulation 2007; 115: 387–97.
7. Мухтарова Р.Р. Ранняя диагностика кардиоваскулярной формы диабетической автономной нейропатии. Практическая медицина. 2013; 1–2: 75–9. / Mukhtarova R.R. Ranniaia diagnostika kardiovaskuliarnoi formy diabeticheskoi avtonomnoi neiropatii. Prakticheskaia meditsina. 2013; 1–2: 75–9. [in Russian]
8. Anca M. Cardiovascular Autonomic Neuropathy and Sensorimotor Polyneuropathy in Type 2 Diabetes Mellitus. Acta Medica Marisiensis 2012; 4: 243–47.
9. Цветков В.А., Вильцанюк И.А., Чернуха С.Н. и др. Нарушения вегетативной иннервации сердца у больных сахарным диабетом типа 2 и артериальной гипертензией. Крымский терапевтический журнал. 2015; 3: 60–3. / Tsvetkov V.A., Vil'tsaniuk I.A., Chernukha S.N. i dr. Narusheniia vegetativnoi innervatsii serdtsa u bol'nykh sakharnym diabetom tipa 2 i arterial'noi gipertenziei. Krymskii terapevticheskii zhurnal. 2015; 3: 60–3. [in Russian]
10. Jung CH, Mok JO. Association between Cardiac Autonomic Neuropathy, Diabetic Retinopathy and Carotid Atherosclerosis in Patients with Type 2 Diabetes. Endocrinol Metab 2013; 28: 309–19.
11. Ziegler D., Tritschler H.J., Строков И.А. и др. Лечение диабетической полиневропатии тиоктовой кислотой (обзор литературы). Фарматека. 2008; (17): 28–35. / Ziegler D., Tritschler H.J., Strokov I.A. i dr. Lechenie diabeticheskoi polinevropatii tioktovoi kislotoi (obzor literatury). Farmateka. 2008; 17: 28–35. [in Russian]
12. Report and recommendations of the San Antonio Conference on Diabetic Neuropathy Diabetes 1988; 37: 1000–4.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Крутиков Евгений Сергеевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренней медицины МА им. С.И.Георгиевского ФГАОУ ВО КФУ им. В.И.Вернадского. E-mail nephrostar@yandex.ru

Цветков Владимир Александрович – канд. мед. наук, ассистент каф. пропедевтики внутренней медицины МА им. С.И.Георгиевского ФГАОУ ВО КФУ им. В.И.Вернадского

Чистякова Светлана Игоревна – канд. мед. наук, ассистент каф. пропедевтики внутренней медицины МА им. С.И.Георгиевского ФГАОУ ВО КФУ им. В.И.Вернадского

Шея и головная боль

А.В.Амелин✉

ГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова Минздрава России. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8

В статье обсуждаются вопросы диагностики и лечения ноцицептивных и нейропатических болевых синдромов в области шеи и головы. С позиций современных представлений об анатомо-физиологической связи структур шеи и головы обсуждается роль патологии шеи в формировании синдрома цервикокраниалгии, невралгии затылочных нервов, цервикогенной головной боли, головной боли напряжения, мигрени. Представлены современные диагностические критерии этих патологических состояний. Рассматриваются вопросы местной и системной фармакотерапии скелетно-мышечной и нейропатической боли в шее и голове.
Ключевые слова: цервикогенная головная боль, затылочная невралгия, головная боль напряжения, мигрень, нестероидные противовоспалительные препараты, флупиртин, лечебно-диагностические блокады.
✉

Для цитирования: Амелин А.В. Шея и головная боль. Consilium Medicum. 2016; 18 (9):

Neck and headache

A.V.Amelin

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

Current article is devoted to diagnosis and treatment of nociceptive and neuropathic pain syndromes in neck and head. From the up-to-date points of view on anatomo-physiological interactions of neck and head structures place and role of pathogenic mechanisms in formulating syndromes of cervico-cranialgia, occipital neuralgia, cervicogenic headache, tension headache, migrane are discussed. Modern diagnostic criteria of the current conditions are given. Local and systematic pharmacotherapy of skeleto-muscular and neuropathic pain in neck and head are also examined.
Key words: cervicogenic headache, occipital neuralgia, tension headache, migrane, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, flupirtin, neural blockades.
✉

For citation: Amelin A.V. Neck and headache. Consilium Medicum. 2016; 18 (9):

Термин «цервикокраниалгия», по мнению многих специалистов, наилучшим образом подчеркивает анатомическую и функциональную близость шеи и головы [1, 2, 7, 30]. Однако по-прежнему нет консенсуса у цефалгологов, неврологов, мануальных терапевтов и других специалистов, считать ли цервикокраниалгию и цервикогенную головную боль синонимами.

Так, эпидемиологические исследования Целевой группы по изучению боли в шее и связанных с ней расстройств (TFNP), проводимые в рамках Десятилетия костей и суставов 2000–2010, показали, что для описания боли в шее и анатомически связанных с ней областей зарегистрировано более 300 определений [30]. Первые достоверные упоминания о том, что головная боль может быть следствием патологии шеи, принадлежат G.Holmes и датированы 1913 г.

В 1926 г. N.Barre предположил, что головная боль может возникнуть вследствие ирритации позвоночных нервов при артрите шейных позвонков, но в дальнейшем этот механизм не нашел подтверждения [10]. В частности было показано, что электрическая стимуляция позвоночных нервов не влияет на кровоток в позвоночных артериях, а вертебрально-базилярная артериальная система удивительно устойчива даже к внутриартериальному введению вазоактивных веществ [17]. Эти физиологические данные подтверждают мнение многих клиницистов, что нет никаких оснований для существования синдрома Барре, также известного как «шейная мигрень» [37]. Однако эта концепция до сих пор периодически обсуждается с большей или меньшей активностью [50]. В 1949 г. C.Hunter и F.Mayfield заявили, что затылочная невралгия является следствием компрессии большого затылочного нерва в области задней дуги первого шейного позвонка атланта, и предложили нейротомию как метод лечения невралгии. С тех пор неоднократно было доказано, что большой затылочный нерв не может повреждаться в этом месте [14, 16]. Некоторые авторы предполагают, что причиной цервикогенной головной боли может быть спондилез шейного отдела позвоночника, однако до сих пор не получено убедительных доказательств того, что дегенеративное поражение позвоночника у больных с цервикокраниалгией встречается чаще, чем у людей без головной боли [24, 33, 45].

По существу цервикокраниалгия – это любой болевой синдром в шее и голове. Последняя классификация головных болей предлагает диагностические критерии, которые с некоторой ясностью помогают различать синдром цервикокраниалгии и цервикогенной головной боли (табл. 1) [52].

Согласно комментариям, изложенным в этой классификации, цервикогенную головную боль следует отличать от мигрени, невралгии затылочных нервов и головной боли напряжения. Для цервикогенной головной боли характерны односторонняя локализация боли в шее и голове, распространение боли в направлении сзади наперед, вплоть до виска и орбиты, возможность спровоцировать цефалгию пальпацией мышц шеи и движением головы. Тем не менее большинством специалистов признается, что эти клинические признаки не являются уникальными и не всегда помогают подтвердить причинно-следственные взаимоотношения между патологией шеи и головой болью. Так же подчеркивается, что радиологические признаки остеохондроза и спондилеза шейного отдела позвоночника не могут рассматриваться в качестве достоверной причины цефалгии. Упоминается, что приступы типичной мигрени и головной боли напряжения могут начинаться с появления боли или дискомфорта в шее, а в дальнейшем соответствовать всем диагностическим критериям этих первичных форм цефалгий. Таким образом, признается, что патологические изменения в шее могут стать триггером для запуска приступа типичной мигрени. В основе таких взаимоотношений лежит современное представление о патогенезе мигрени и тригемино-цервикальном комплексе [1].

Если цервикокраниалгия является проявлением мышечно-фасциального синдрома, то такую боль рекомендуют кодировать как головную боль напряжения, ассоциированную с мышечным напряжением (табл. 2) [52].

Альтернативным вариантом в таких случаях может стать диагноз головной боли, связанной с шейным миофасциальным синдромом, который в последней классификации цефалгий включен в Приложение под кодом A11.2.5 для обсуждения [52].

Таблица 1. Критерии диагностики цервикогенной головной боли ICHD-3 beta, 2013 [52]

Диагностические критерии:

A. Любая головная боль, соответствующая критериям пункта C

B. Клинические, лабораторные и/или нейрорадиологические свидетельства заболевания или повреждения шейного отдела позвоночника или мягких тканей шеи, способные стать причиной головной боли

C. Свидетельство причинно-следственной связи головной боли и патологии шеи, подтвержденной по крайней мере двумя из следующих обстоятельств:

1) головная боль развивается одновременно с началом заболевания или повреждения шеи
2) головная боль значительно уменьшается или исчезает параллельно с улучшением или исчезновением заболевания или повреждения шеи
3) болезненное ограничение движений в шее и значительное усиление головной боли при нагрузке на шею
4) головная боль уменьшается или исчезает после блокады местным анестетиком структур шеи или затылочных нервов.

D. Нет других, более очевидных причин для боли, согласно ICHD-3

Рис. 1. Схема тригемино-цервикального комплекса [50].

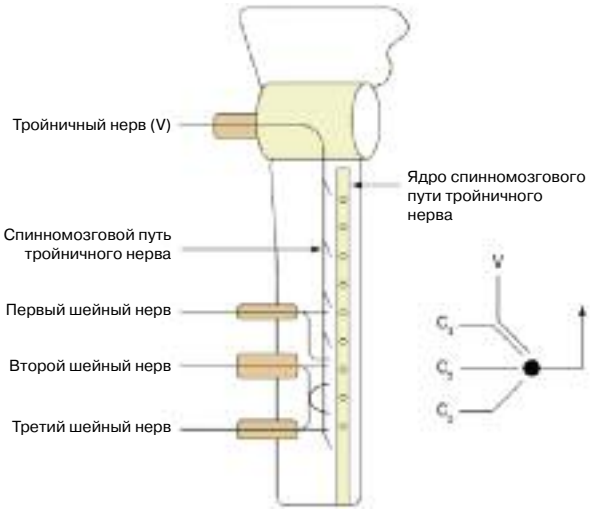


Таблица 2. Диагностические критерии головной боли напряжения [52]

A. По крайней мере 10 эпизодов головной боли, возникающей:

- в среднем <1 дня в месяц (<12 дней в год) – **для редкой эпизодической формы**;
- в среднем 1–14 дней в месяц в течение >3 мес (<180 дней в год) – **для частой эпизодической формы**;
- в среднем >15 дней в месяц в течение >3 мес (180 дней в год) – **для хронической формы** и соответствующей критериям B–D.

Головная боль ассоциирована или нет с напряжением перикраниальных мышц, выявляемым при пальпации

B. Продолжительность приступа от 30 мин до 7 дней

C. По крайней мере 2 из следующих 4 характеристик:

- двусторонняя локализация;
- сжимающего или давящего характера (не пульсирующая);
- незначительной или умеренной интенсивности;
- не усиливается при такой рутинной физической нагрузке, как ходьба или подъем по лестнице

D. Два следующих критерия:

- отсутствие тошноты или рвоты;
- или светобоязнь, или звукобоязнь

E. Нет более подходящих диагнозов из классификации

Таблица 3. Диагностические критерии затылочной невралгии [52]

Диагностические критерии:

A. Односторонняя или двусторонняя боль, соответствующая критериям B–E

B. Боль локализована в зоне иннервации большого или малого затылочного нерва и/или третьего шейного спинномозгового нерва

C. Боль соответствует 2 из следующих 3 характеристик:

1) повторяющиеся пароксизмы продолжительностью от нескольких секунд до нескольких минут;
2) сильная интенсивность;
3) стреляющий, режущий, резкий характер.

D. Боль ассоциируется с 2 следующими расстройствами:

1)дизестезия и/или аллодиния, возникающие при безболевом прикосновении к коже головы или волосам;
2) одно или оба из следующих:

- повышенная чувствительность в области иннервации затылочных нервов;
- наличие триггерных точек в местах выхода большого затылочного нерва или в области иннервации второго шейного спинномозгового нерва (C2);
- боль временно уменьшается после введения местного анестетика в область выхода затылочного нерва;
- нет других, более очевидных причин для боли, согласно ICHD-3.

С точки зрения патофизиологии цервикогенную головную боль можно разделить на ноцицептивную и невропатическую. При этом источником боли могут быть самые разнообразные структуры шеи. Основными проводниками боли являются верхние шейные спинномозговые корешки и тройничный нерв. Спинальное ядро тройничного нерва признается главной структурой центральной нервной системы, участвующей в патогенезе многих типов головных болей. Это ядро простирается до уровня C3–C4 сегментов спинного мозга и формирует весьма обширную зону перекрытия с ипсилатеральным задним рогом верхних шейных сегментов спинного мозга [48]. Морфологическая и функциональная общность этих структур делает их единым нейроанатомическим образованием, получившим название «тригемино-цервикальный комплекс» [1, 29, 48]. Конвергенция кожно-мышечно-висцерального центростремительного сенсорного потока от тканей головы, шеи и верхнего плечевого пояса на клетках тригемино-цервикального комплекса является анатомо-физиологической основой для формирования различных головных болей и объясняет не только типичную локализацию, но и обширную иррадиацию и отражение боли во всей этой области [1, 15, 48]. В связи с этим тригемино-цервикальный комплекс рассматривается как важнейшее анатомо-функциональное образование центральной нервной системы, участвующее в патогенезе цервикогенной головной боли [11, 21, 41] (рис. 1).

Доказательством конвергенции в тригемино-цервикальном комплексе ноцицептивной информации от мышц и интракраниальных структур являются часто определяемые у больных с мигренью, головной болью напряжения и кластерной головной болью миофасциальные триггерные точки, локализованные в шейно-затылочной области [22, 23, 27]. Их механическая стимуляция провоцирует приступ головной боли, а инфильтрация местными анестетиками, препаратами ботулотоксина способна предотвратить или купировать цефалгию [22, 28].

Типичным примером невропатической боли, локализованной в шее и голове, является затылочная невралгия. Международная диагностическая классификация головных болей характеризует ее как поверхностную сильную одностороннюю или, реже, двустороннюю пароксизмальную, стреляющую, жгучую боль в области иннервации большого или малого затылочного нервов с распространением на шею (табл. 3) [52].

Боль сопровождается дизестезией, механической аллодинией, возникает спонтанно, но может провоцироваться поворотами головы, чиханием, кашлем. У врача должно быть ясное понимание, что эту боль следует отличать от глубокой, ноющей боли в области затылка, которая может возникнуть в связи с патологией в задней черепной ямке или костях основания черепа или суставах верхнего отдела позвоночника. Действительно, в комментариях к Меж-


Катадолон® форте
Флупиртин
Таблетки пролонгированного действия 400 мг №7; 14
Как расправиться с болью?
Мастер знает, с чего начать
Спазм
Боль
Спазм
Катадолон® форте –
ни спазма, ни боли[3]
Одновременно устраняет мышечный спазм и боль [1, 2]
Предотвращает хронизацию боли [1, 2]
Катадолон® форте
флупиртин
400 мг
14 таблеток
TEVA
Катадолон® форте. Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Торговое название: Катадолон® форте. Международное непатентованное название (МНН): флупиртин. Лекарственная форма: таблетки пролонгированного действия. Фармакологическая группа: анальгезирующее ненаркотическое средство. Код АТХ: N02BG07. Показания к применению: лечение острой боли легкой и средней степени тяжести у взрослых. Противопоказания (Полная информация – см. инструкцию по применению): повышенная чувствительность к действующему веществу или любому другому компоненту препарата; пациенты с риском развития печеночной энцефалопатии и пациенты с холестазом, пациенты с миастенией gravis; пациенты с сопутствующими заболеваниями печени или алкоголизмом; одновременное применение флупиртина с другими лекарственными препаратами, которые могут оказывать гепатотоксическое действие; пациенты с недавно излеченным или имеющимся звоном в ушах; детский возраст до 18 лет. Способ применения и дозы (Полная информация – см. инструкцию по применению): внутрь не разжевывая таблетку и запивая достаточным количеством жидкости (предпочтительно воды). По 400 мг (1 таблетка) 1 раз в день для уменьшения боли в течение максимально короткого промежутка времени. Продолжительность лечения не должна превышать 2 недели. Побочное действие (Полная информация – см. инструкцию по применению): повышение активности «печеночных» трансаминаз; отсутствие аппетита; нарушение сна, депрессия, беспокойство/нервозность, головокружение, тремор, головная боль; диспепсия, тошнота, рвота, боль в области желудка, запор, боль в животе, сухость слизистой оболочки полости рта, метеоризм, диарея; потливость; усталость/слабость (у 15% больных), особенно в начале лечения. Срок годности: 3 года. Условия отпуска: по рецепту. Рег. номер: ЛП-001320.
С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.
Отпускается по рецепту.
Информация о препарате не предназначена для демонстрации пациенту
Общество с ограниченной ответственностью «Тева»
Россия, Москва, 115054, ул. Валовая, д. 35
Тел. +7.495.6442234 | Факс. +7.495.6442235
www.teva.ru
TEVA
1. Ан.Б.Данилов, Н.С.Николаева. Эффективность новой формы флупиртина (Катадолона Форте) в лечении острой боли в спине. Consilium Medicum. 2013; 09: 80-84
2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Катадолон® форте
3. Терапевтическое действие препарата Катадолон® форте не гарантировано в 100% случаев
KTDL-RU-00045-DOK-15032018

дународной классификациия головной боли 3-го пересмотра (The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition – ICHD-3) указывается, что затылочную невралгию следует отличать от боли, возникающей вследствие патологии атлантоаксиального или зигапофизиального суставов или шейного мышечно-фасциального синдрома [52]. Традиционно считается, что невралгия развивается как результат ирритации большого затылочного нерва в месте его входа/выхода в апоневроз или мышцу. Однако убедительных свидетельств причин такой ирритации по-прежнему не получено. Проведенные ранее анатомические исследования также не подтвердили, что затылочная невралгия обусловлена защемлением большого затылочного нерва в месте входа в трапециевидную мышцу [16]. Большой затылочный нерв выходит из под апоневроза между трапециевидной и грудино-ключично-сосцевидной мышцами, и во время операции этот апоневроз может быть ошибочно принят за рубцовую ткань, вызывающую ирритацию нерва.

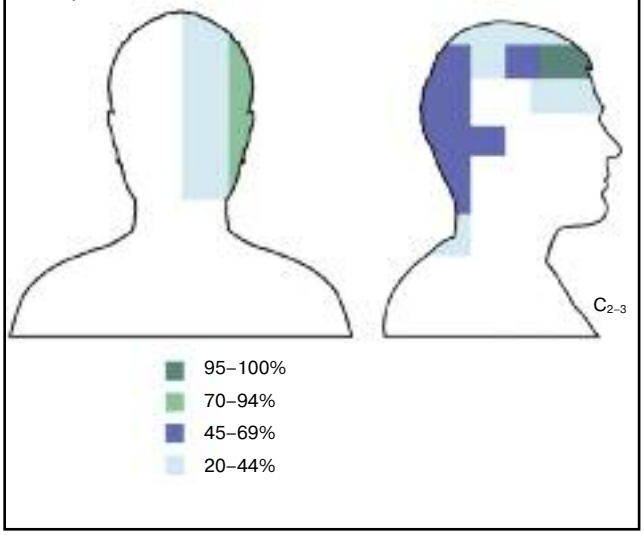
Стреляющая боль в области иннервации затылочного нерва описана как возможная особенность течения височного артериита. Считается, что боль в таких случаях возникает вследствие воспаления затылочной артерии, сопровождающей одноименный нерв [36]. Однако для большинства случаев затылочной невралгии причина страдания нерва остается неясной.

Патология второго шейного (С2) спинномозгового нерва может вызывать боль, сходную с затылочной невралгией. Этот нерв проходит позади бокового атлантоаксиального сустава, опираясь на его капсулу [17]. Воспаление или иная патология сустава может приводить к развитию фиброза, компрессии и воспалению нерва [34]. Декомпрессия нерва приводит к исчезновению симптомов.

Другим местом, где второй шейный спинномозговой нерв и его корешок могут пострадать, являются манжетка твердой мозговой оболочки, плотно прилегающая к нерву, и эпирадикулярное венозное сплетение. Здесь причиной конфликта могут стать менингиома, невринома, артериальная или венозная патология, ангиома [34, 49]. В нерве обнаруживаются демиелинизация, хроническая геморрагия, аксональная дегенерация [34]. Боль, возникающая в связи с патологией второго шейного спинномозгового нерва, носит приступообразный, стреляющий характер в затылочной области и иногда сопровождается слезотечением и инъекцией склеры. Эта боль соответствует критериям затылочной невралгии, но вызвана патологией второго шейного спинномозгового нерва, а не затылочного нерва. Дифференциальной диагностике помогает блокада второго шейного спинномозгового нерва местным анестетиком, под радиологическим контролем после которой наблюдается исчезновение боли [34]. Для того чтобы отличать это состояние от невралгии затылочного нерва, предложен термин «С2-невралгия» [20]. Формально эту невралгию можно назвать цервикогенной головной болью в случае подтверждения вторичного страдания С2 нерва из-за патологии атлантоаксиального сустава. Однако большинство неврологов, оценив клинические признаки этой цервикогенной боли, предпочтет диагноз затылочной невралгии, или «С2-невралгии».

Ноцицептивный патофизиологический механизм цервикогенной головной боли связан с патологией позвоночника и мягких тканей шеи, иннервируемых шейными спинномозговыми нервами. В настоящее время доступны данные, свидетельствующие, что патология суставов верхнешейного отдела позвоночника является лучшим объяснением возникновения цервикогенной головной боли. Например, подвывих атлантоаксиального сочленения со сдавлением корешка С2, возникающий при резком вращении шеи у людей с суставной гипермобильностью, может стать причиной острой односторонней боли в шее и затылке с онемением половины языка («шейно-язычный синдром»). Появление гипостезии в языке объясняют наличием проприоцептивных волокон, идущих от языка в центральную нервную систему в составе второго дорзального шейного корешка и анатомических связей между язычным, подъязычным нервами и вторым шейным корешком [18]. Шейно-язычный синдром чаще всего бывает травматического происхождения и наблюдается при врожденной гипермобильности сустава [26].

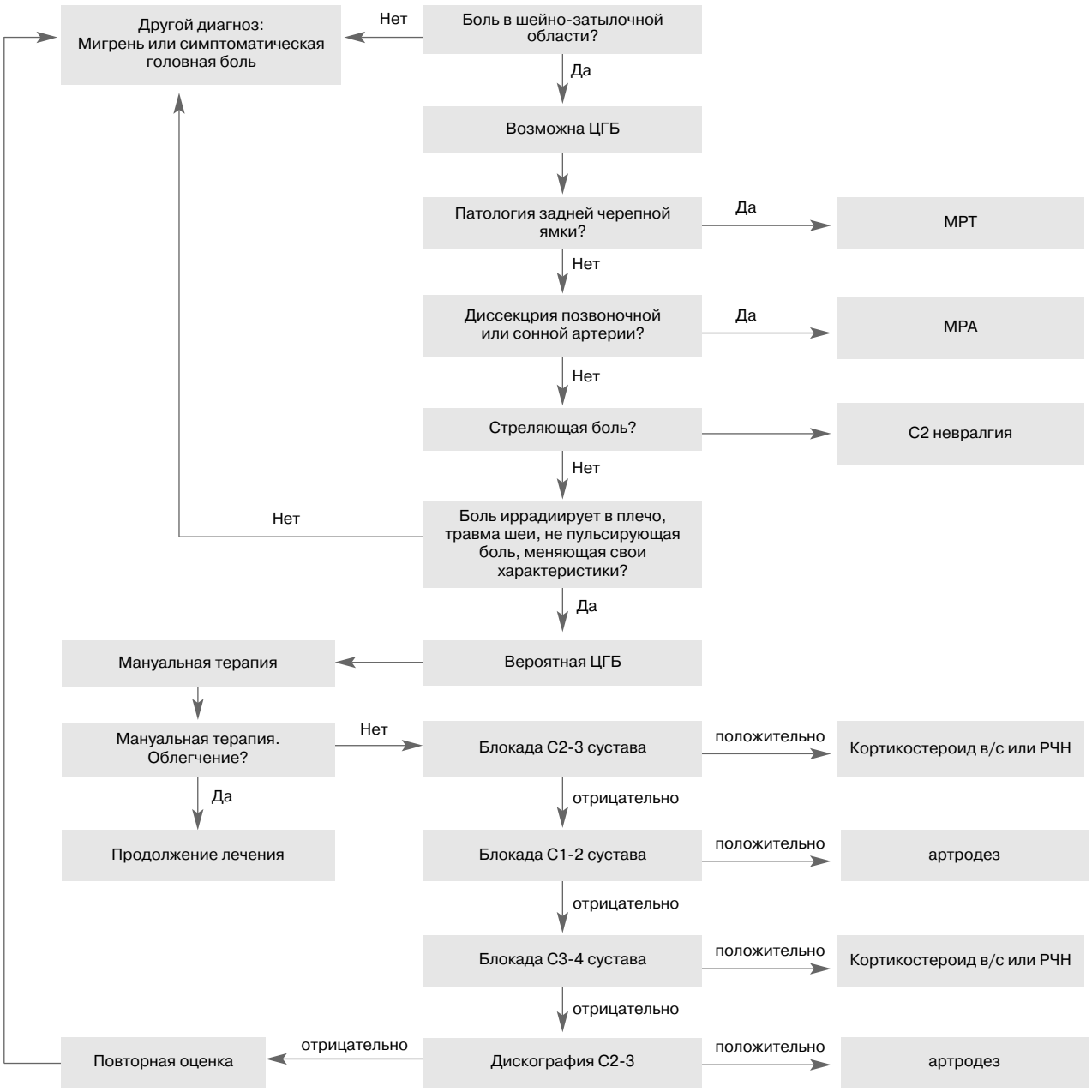
Рис. 2. Локализация и частота встречаемости боли при патологии С2–3 зигапофизиального сустава (Cooper и соавт., 2007).



Описаны случаи развития шейно-язычного синдрома у пациентов со спондилоартрозом. Считается, что гипомобильность одного из боковых атлантоаксиальных суставов при дегенерации предрасполагает к развитию подвывиха в противоположном суставе при выполнении вполне обычного поворота головы с формированием острого шейно-язычного болевого синдрома [13, 45]. В ряде исследований показано, что введение местного анестетика в область бокового атлантоаксиального сустава приводит к исчезновению головной боли и онемения языка [8]. Первично ряд исследователей связывали формирование цервикогенной головной боли с артрозами межпозвонковых суставов, которые часто выявлялись на рентгенограммах. В дальнейшем от этой идеи отказались, так как у подавляющего числа пациентов с цервикокраниалгией воспаление и дегенерация в атлантоаксиальных суставах не выявлялись [8]. Имеются свидетельства, что причиной цервикогенной головной боли может стать С2–3 межпозвонковый диск. Раздражение этого диска вызывает у ряда пациентов боль в шее и головную боль [31, 38]. Артродез диска приводит к уменьшению головной боли [47]. Патология С2–3 зигапофизиального сустава рассматривается как основная причина развития так называемой головной боли третьего затылочного нерва [19]. Этот нерв пересекает сустав латерально и иннервирует его своими глубокими ветвями. Головная боль, возникающая из-за патологии С2–3 межпозвонкового сустава, может быть купирована блокадой третьего затылочного нерва, в связи с чем она получила название «головная боль третьего затылочного нерва». Проведенные клинико-эпидемиологические исследования свидетельствуют, что частой причиной повреждения С2–3 зигапофизиального сустава является хлыстообразная травма шеи (рис. 2) [38].

Болезненный мышечный спазм может стать причиной формирования цервикогенной головной боли [30]. Ранее такую боль называли «головной болью мышечных сокращений». В настоящее время классификация головных болей рекомендует пользоваться термином «головная боль

Рис. 3. Схема диагностических и лечебных мероприятий при цервикогенной головной боли.



Примечание. ЦРБ – цервикогенная головная боль, РЧН – радиочастотная нейротомия.

напряжения, ассоциированная с напряжением перикраниальной мускулатуры». Иногда диагноз «головная боль напряжения» используется без указания на сопутствующий мышечный спазм, чтобы подчеркнуть, что основной причиной боли является эмоциональное напряжение [52]. До сих пор ведутся дискуссии о том, что важнее в формировании этой цефалгии – мышечное или эмоциональное напряжение. Ясно лишь одно: роль обоих механизмов одинаково важна, но по-разному представлена в каждом конкретном клиническом случае [12].

Первичным признаком цервикогенной головной боли является боль, локализованная в шее и затылочной области. Поскольку верхние шейные нервы участвуют в иннервации не только экстракраниальных, но и интракраниальных структур, дифференциальный диагноз цервикогенной головной боли должен проводиться в первую очередь с патологическими процессами задней черепной ямки. Речь идет об опухолях и гематомах этой локализации, а также геморрагическом и воспалительном поражении твердой мозговой оболочки. Помогают дифференциальной диагностике очаговые неврологические синдромы, синдромы раздражения мозговых оболочек и магнитно-резонансная томография. Диссекция позвоночных и сонных артерий может напоминать клиническую картину цервикогенной головной боли. Дуплексное исследование сосудов шеи или магнитно-резонансная ангиография помогает выявить эту патологию сосудов. Дальнейший диагностический и лечебный алгоритм при цервикогенной головной боли существенно отличается в Европе, России, Северной Америке и Австралии [2, 7, 20, 50, 51]. В двух по-

следних странах алгоритм лечения напрямую зависит от результатов диагностических блокад суставов верхних шейных позвонков (рис. 3).

В отечественной неврологии подход к лечению цервикокраниалгии предполагает как системную фармакотерапию, так и локальное применение анестетика и кортикостероида [2, 7]. Фармакотерапия должна быть дифференцированной, и выбор лекарств зависит от причины боли и механизмов ее развития.

Лечение нейропатической боли при затылочной невралгии предполагает локальное применение местных анестетиков и глюкокортикоидов, а также назначение антиконвульсантов. В соответствии с международными и российскими рекомендациями препаратами первого выбора при нейропатической боли являются прегабалин и габапентин [3]. При ноцицептивных механизмах цервикогенной головной боли решающее значение в выборе средств приобретают источник боли и предполагаемый характер патологического процесса (воспаление, мышечный спазм и др.).

Учитывая важную роль мышечного напряжения в провокации приступов и хронизации головной боли, коррекция мышечной дисфункции должна входить в список обязательных направлений лечения. Очень важно разъяснить пациенту значение эмоциональных факторов в происхождении и поддержании болевого синдрома [3].

Воспалительный характер боли при спондилоартрозе, остеохондрозе предполагает первоочередное использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Эти препараты известны как весьма эффективные средства лечения боли и воспаления, однако они не лишены ряда серьезных класс-специфических побочных эффектов [5, 6]. Выполненные в последние годы исследования свидетельствуют, что любой НПВП способен повышать риски кардиоваскулярных и гастроэнтерологических осложнений, при этом указывается, что выраженность риска может существенно отличаться при внутриклассовом сравнении НПВП [9, 35, 53, 55]. Таким образом, практикующему врачу при выборе НПВП необходимо постоянно балансировать между гастроэнтерологической и кардиоваскулярной безопасностью отдельных препаратов этого класса. Выбор анальгетика вне класса НПВП довольно скромный. В распоряжении врача парацетамол, метамизол и флупиртин. Каждый из этих препаратов имеет свою нишу в лечении болевых синдромов и должен использоваться в зависимости от своих фармакологических свойств и особенностей клинической ситуации. Примером такого похода является выбор флупиртина (препарата КатадолонR) для лечения цервикокраниалгий, который может применяться, в том числе, у пациентов с высоким риском желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений, связанных с приемом НПВП [43, 44, 54, 56].

Известно, что препарат подавляет N-метил-D-аспартат-опосредованные механизмы формирования боли на уровне спинного мозга. Двойной механизм действия препарата обусловлен селективной активацией нейрональных калиевых каналов, с одной стороны, что приводит к стабилизации потенциала покоя афферентных нейронов и, таким образом, к угнетению передачи болевого сигнала, с другой – блокирование передачи болевого импульса на мотонейрон способствует снижению мышечного напряжения. Защита нейронов от чрезмерного возбуждения позволяет предотвратить хронизацию болевого синдрома [32].

Эффективность препарата доказана в многочисленных сравнительных плацебо-контролируемых исследованиях при лечении послеоперационной боли, переломах при остеопорозе, мигрени, головной боли напряжения, зубной боли, боли в спине [39, 40, 42–44, 46, 54, 56].

Флупиртин не оказывает влияния на параметры системной гемодинамики, сердечную деятельность и коагуляционные параметры крови [25, 32]. Не отмечено отрицательного действия флупиртина на функцию почек [32]. Наблюдение за 4820 пациентами показало, что флупиртин по сравнению с НПВП не вызывает гастроэнтерологических осложнений, что обусловлено отсутствием у него ЦОГ-зависимых механизмов действия [4, 32]. Современный взгляд на тактику применения флупиртина предполагает, что он может с успехом использоваться для лечения острых болевых синдромов, особенно ассоциированных с болезненным мышечным спазмом, а его кардиваскулярная и гастроэнтерологическая безопасность отличает его от других анальгетиков. Некоторые исследователи, основываясь на данных, подтверждающих хорошую эффективность флупиртина у пациентов с головной болью напряжения, ассоциированной с повышенной болевой чувствительностью перикраниальных мышц, а также хорошую переносимость препарата при краткосрочном применении, высказывают мнение, что флупиртин обладает потенциалом препарата первого выбора при данной патологии [54]. Рандомизированные плацебо-контролируемые исследования должны подтвердить это положение и гарантировать безопасность применения препарата.

Таким образом, современная стратегия лечения цервикогенной головной боли предполагает проведение комплексного лечения с использованием как системной фармакотерапии НПВП, мышечными релаксантами, так и мануальной терапии и локального инъекционного введения анестетика и кортикостероида в очаг воспаления и мышечного напряжения. Искусство врача состоит в том, чтобы выбрать для пациента препарат, который будет эффективен и максимально безопасен для него в данный момент. Наличие сопутствующих заболеваний существенно определяет выбор анальгетика.

Литература/References

1. Амелин А.В., Игнатов Ю.Д., Скоромец А.А., Соколов А.Ю. Мигрень. Патогенез, клиника и фармакотерапия. Руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2011. / Amelin A.V., Ignatov Iu.D., Skoromets A.A., Sokolov A.Iu. Migren'. Patogenez, klinika i farmakoterapiia. Rukovodstvo dlia vrachei. M.: MEDpress-inform, 2011. [in Russian]
2. Баринов А.Н., Пархоменко Е.В. Цервикогенная головная боль – дифференциальная диагностика и лечение. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012; 3: 24–8. / Barinov A.N., Parkhomenko E.V. Tservikogennaia golovnaia bol' – differentsial'naia diagnostika i lechenie. Nevrologiia, neiropsikhiatriia, psikhosomatika. 2012; 3: 24–8. [in Russian]
3. Боль (практическое руководство для врачей). Под редакцией Н.Н.Ясно, М.Л.Кукушкина. М.: Издательство РАМН, 2011. / Bol' (prakticheskoe rukovodstvo dlia vrachei). Pod redaktsiei N.N.Iasno, M.L.Kukushkina. M.: Izdatel'stvo RAMN, 2011. [in Russian]
4. Каратеев А.Е. Что может стать альтернативой нестероидным противовоспалительным препаратам для контроля острой скелетно-мышечной боли у пациентов, имеющих в анамнезе инфаркт миокарда и желудочно-кишечное кровотечение. Consilium Medicum. 2016; 18: 82–90. / Karateev A.E. Chto mozhet stat' al'ternativoi nesteroidnym protivovospalitel'nym preparatam dlia kontrolia ostroi skeletno-myshechnoi boli u patsientov, imeiushchikh v anamneze infarkt miokarda i zheludochno-kishechnoe krovotechenie. Consilium Medicum. 2016; 18: 82–90. [in Russian]
5. Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных средств. Под ред. Ю.Д.Игнатова, В.Г.Кукеса, В.И.Мазурова. М.: ГЭОТАР-Медицина, 2010. / Klinicheskaia farmakologiia nesteroidnykh protivovospalitel'nykh sredstv. Pod red. Iu.D.Ignatova, V.G.Kukesa, V.I.Mazurova. M.: GEOTAR-Meditsina, 2010. [in Russian]
6. Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л.Насонова, В.А.Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. / Revmatologiia. Natsional'noe rukovodstvo. Pod red. E.L.Nasonova, V.A.Nasonovoi. M.: GEOTAR-Media, 2008. [in Russian]
7. Чечет Е.А., Табеева Г.Р. Боль в шее при различных цефалгиях. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014; 4: 87–93. / Chechet E.A., Tabeeva G.R. Bol' v shee pri razlichnykh tsefalgiiakh. Nevrologiia, neiropsikhiatriia, psikhosomatika. 2014; 4: 87–93. [in Russian]
8. Aprill C, Axinn MJ, Bogduck N. Occipital headaches stemming from the lateral atlanto-axial (C1-C2) joint. Cephalalgia 2002; 22: 15–22.

9. Aw T-J, Haas S, Liew D. Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure. Arch Intern Med 2005; 165: 490–6.
10. Barre N. Sur un syndrome sympathique cervicale postOrieure et sa cause frOquente: l'arthritecervicale. Revue du Neurologie 1926; 33: 1246–8.
11. Bartsch T, Goadsby PJ. The trigeminocervical complex and migraine: current concepts and synthesis. Curr Pain Headache Rep 2003; 7 (5): 371–6.
12. Bendtsen I. Central sensitisation in tension type headache – possible pathophysiological mechanisms. Cephalalgia 2000; 20: 486–508.
13. Berfort ES, Westerberg CE. Further observation on the neck tongue syndrome. Cephalalgia 1985; Suppl. 3: 312–3.
14. Bilge O. An anatomic and morphometric study of C2 nerve root ganglion and its corresponding foramen. Spine 2004; 29: 485–99.
15. Biondi DM. Cervicogenic Headache: A Review of Diagnostic and Treatment Strategies. JAOA 2005; 105 (4): 16–22.
16. Bogduk N. The anatomy of occipital neuralgia. Clin Exp Neurol 1980; 17: 167–84.
17. Bogduk N, Lambert G, Duckworth JW. The anatomy and physiology of the vertebral nerve in relation to cervical migraine. Cephalalgia 1981; 1: 1–14.
18. Bogduk N. An anatomical basis for neck tongue syndrome J Neurol Neurosurg Psychiat 1981: 44; 202–8.
19. Bogduk N. The clinical anatomy of the cervical dorsal rami. Spine 1982; 7: 319–30.
20. Bogduk N. Pain of cranial nerve and cervical nerve origin other than primary neuralgias. In: Headache. 3-rd end. Olesen J et al. 2006; p. 1043–51.
21. Busch V, Frese A, Bartsch T. The trigemino-cervical complex. Integration of peripheraland central pain mechanisms in primary headache syndromes. Schmerz 2004; 18: 404–10.
22. Calandre EP, Hidalgo J, Garcia-Leiva JM, Rico-Villademoros F. Trigger points evaluation in migraine patients: An indication of peripheral sensitization linked to migraine predisposition? Eur J Neurol 2006; 13: 244–9.
23. Calandre EP, Hidalgo J, Garcia-Leiva JM et al. Myofascial trigger points in cluster headache patients: a case series. Head Face Med 2008; 4: 32.
24. Chirls M. Retrospective study of cervical spondylosis treated by anterior interbody fusion in 505 patients performed by the Cloward technique . Bull NY Hosp Joint Dis 1978; 39: 74–82.
25. Devulder J. Flupirtine in Pain Management. CNS Drugs 2010; 24 (10): 867–81.
26. Elisevich K et al. Neck tongue syndrome: operative management. J Neurol Neurosurg Psychiat 1984; 47: 407–9.
27. Fernandez-de-las-Penas C, Alonso-Blanco C, Cuadrado ML et al. Myo-fascial trigger points and their relationship to headache clinical parameters in chronic tension-type headache. Headache 2006; 47: 662–72.
28. Garcia-Leiva JM, Hidalgo J, Rico-Villademoros F et al. Effectiveness of ropivacaine trigger points inactivation in the prophylactic management of patients with severe migraine. Pain Med 2007; 8: 65–70.
29. Goadsby PJ. Migraine, Allodinia, Sensitisation and All of That... Eur Neurol 2005; 53 (Suppl. 1): 10–6.
30. Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L. Musculoskeletal Pain. Basic mechanisms and implications. IASP Press, 2014; p. 534.
31. Grubb SA, Kelly CK. Cervical discography clinical implication from 12 years of experience. Spine 2000; 25: 1382–9.
32. Harish S et al. Flupirtine: Clinical pharmacology. J Anaesth Clin Pharmacol 2012; 28: 172–7.
33. Hunter CR, Mayfield FH. Role of upper cervical roots in the production of pain in the head. J Surg 1949; 78: 743–9.
34. Janssen J, Markakis E, Rama B et al. Hemicranial attacks or permnenthemicrania a sequel of upper cervical root compression. Chephalalgia 1989; 9: 123–30.
35. Jordan K, Arden N, Doherty M et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). Ann Rheum Dis 2003; 62 (12): 1145–55.
36. Jundt JW, Mock D. Temporal arteritis with normal erythrocyte sediment rates presenting as occipital neuralgia. Arthritis Rheum 1991; 34: 217–9.
37. Lance JW. Mechanism and Management of Headache (4-th edn). London: Butterworths, 1982.
38. Lord SM, Bogduk N. Cervical synovial joints as sources of post traumatic headache. J Musculosket Pain 1996; 4: 81–96.
39. Mastronardi P et al. Analgesic Activity of Flupirtine Maleate: a Controlled Double-blind Study with Diclofenac Sodium in Orthopaedics. J Intern Med Res 1988; 16: 338–48.
40. McMahon FG et al. Clinical experience with flupirtine in the U.S. Post-grad Med J 1987; 63: 81–5.
41. Messlinger K. Migraine: where and how does the pain originate? Exp Brain Res 2009; 196 (1): 179–93.
42. Million R et al. Clinical trial of flupirtine maleate in patients with migraine. Curr Med Res Opin 1984; 9: 204–12.
43. Mueller-Schwefe G. Flupirtine in acute and chronic pain associated with muscle tenseness. Results of a postmarket surveillance study. Fortschr Med Orig 2003; 121 (1): 11–8.
44. Nowak H. Klinische Untersuchung von KatadolonR. Studie Zur Untersuchung der Wirkung Яber mehrere Tage. Degussa-Report No D 9998 76 043.
45. Pawl RP. Headache, cervical spondylosis and anterior cervical fusion. Sure Ann 1977; 9: 391–408.
46. Ringe JD et al. Analgesic Efficacy of Flupirtine in Primary Care of Patients with Osteoporosis Related Pain. A multivariate analysis. Arzneimittelforschung 2003; 53 (7): 496–502.
47. Schofferman J et al. Upper serveical anterior discectomy and fusion improves discogenic cervical headaches. Spine 2002; 27: 2240–4.
48. Schürks M, Diener HC. Migraine, allodynia, and implications for treatment. Eur J Neurol 2008; 15: 1279–85.
49. Sharma RR et al. Compression of the C2 root by a rare anomalous estatic vertebral artery. J Neurosurg 1993; 78: 669–72.
50. Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW. Wolff's headache and other head pain. 8th ed. Oxford, 2008; p. 551–70.
51. Sjaastad O et al. Cervicogenic headache: diagnostic criteria. Headache 1998; 38: 442–5.
52. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version), Cephalalgia 2013; 33 (9): 629–808.
53. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a network metaanalysis. BMJ 2011; 342: c7086.
54. [Interview with PD Dr. Michael A Uberall, NЯrnberg. Flupirtine once daily in tension headache (interview by Abdol A. Ameri]. MMW Fortschr Med 2014; 156 (13): 71.
55. Zhang W, Doherty M, Arden N et al. EULAR evidence based recom-mendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies In-cluding Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis 2005; 64 (4): 655–66.
56. Worz R et al. Effectiveness of flupertine in chronic tension headache. Re-sults of a double-blind study versus placebo. Forschr Med 1995; 113 (32): 463–8.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Амелин Александр Витальевич – д-р мед. наук, проф., каф. неврологии ГБОУ ВПО Первый СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова

Статья подготовлена при поддержке ООО «Тева»
115054, Россия, Москва, ул. Валовая, д. 35
Тел.: +7(495)644-22-34, факс: +7(495)644-22-35. www.teva.ru
KTDL-RU-00064-DOC-27072017

Актуальные вопросы ведения пациентов с диабетической полинейропатией

В.Н.Храмилин✉

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

Диабетическая полинейропатия и нейропатическая боль в значительной мере ухудшают качество жизни пациентов с сахарным диабетом. Клиническая гетерогенность пациентов с диабетической полинейропатией может рассматриваться как основа алгоритмов лечения и дифференцированного выбора лекарственных препаратов.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая полинейропатия, нейропатическая боль.

✉Khramilin_RGMU@mail.ru

Для цитирования: Храмилин В.Н. Актуальные вопросы ведения пациентов с диабетической полинейропатией. Consilium Medicum. 2016; 18 (9):

Topical issues of managing the diabetic polyneuropathy patients

V.N.Khramilin✉

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

Diabetic neuropathy and neuropathic pain worsen the quality of life of patients with diabetes. Clinical heterogeneity diabetic polyneuropathy can be considered as the basis of algorithms and differential choice of treatment strategy.

Key words: diabetic neuropathy, neuropathic pain, diabetes mellitus.

✉Khramilin_RGMU@mail.ru

For citation: Khramilin V.N. Topical issues of managing the diabetic polyneuropathy patients. Consilium Medicum. 2016; 18 (9):

Число больных сахарным диабетом (СД) в мире растет с каждым годом и по прогнозам к 2040 г. достигнет 642 млн [21]. К сожалению, это еще и означает увеличение числа пациентов с осложнениями СД, среди которых диабетическая полинейропатия (ДПН) занимает лидирующие позиции. ДПН не только ухудшает качество жизни пациентов из-за развития болевой симптоматики, но и приводит к развитию синдрома диабетической стопы и является одной из ведущих причин госпитализации в России, что, безусловно, отражается на стоимости лечения данных пациентов [2].

В совместном согласительном документе (19th annual Diabetic Neuropathy Study Group of the European Association for the Study of Diabetes – NEURODIAB and the 8th International Symposiumon Diabetic Neuropathyin Toronto, Canada, 13–18 October 2009) предложено определять ДПН как симметричную сенсомоторную полинейропатию с поражением длинных нервных волокон (length-dependent polyneuropathy), развивающуюся в результате метаболических и микрососудистых нарушений на фоне хронической гипергликемии и факторов сердечно-сосудистого риска [32].

Данные о распространенности ДПН широко варьируют в зависимости от критериев диагностики и самого определения клинической дефиниции ДПН. Большинство исследователей сходятся во мнении, что распространенность ДПН в популяции больных СД составляет около 30–50% [13, 16, 24, 25, 31, 33, 34].

По данным Государственного регистра сахарного диабета, распространенность ДПН у больных СД типа 1 и 2 в Российской Федерации широко варьирует. Так, по данным на 2008 г. она составляла 42,93 и 26,07%, а по данным скрининга достигала 56,04 и 59,5% для пациентов с СД типа 1 и 2 соответственно [4]. По данным, опубликованным в 2013 г., частота ДПН в регионах, где был проведен скрининг, в 2011 г. достигала 82,46% [3].

Следует отметить, что во многих зарубежных эпидемиологических исследованиях используется термин «клиническая полинейропатия», она включает только симптомных пациентов и не отражает истинной распространенности данного осложнения СД. Показательны результаты крупного эпидемиологического исследования, проведенного в Великобритании [7]. В ходе исследования были обследованы 15 659 пациентов. Частота выявления болевой нейропатической симптоматики (NSS⩾5) и болевой ДПН (NSS⩾5 и NDSm⩾3) составила 34 и 21% соответственно, что интересно, значимая болевая симптоматика (NSS⩾5) встречалась у 26% пациентов без ДПН (NDSm<3). Если же проанализировать распространенность ДПН без учета наличия или отсутствия болевой симптоматики, основываясь только на результатах неврологического обследования (NDSm⩾3), то распространенность ДПН составит 49%.

Возникает закономерный вопрос: на что ориентироваться клиницисту?

Большинство рекомендаций и консенсусов не дают четких дефиниций диагноза ДПН, более того, ряд из них предлагают разделять ДПН на типичную и атипичные формы, что еще больше осложняет жизнь практикующему врачу [32]. В клинической практике диагноз считается правомочным и установленным с критерием «возможный» или «вероятный». «Подтвержденный» уровень диагноза или субклинические варианты представляют больший интерес для исследований. Так, согласно консенсусу Торонто [32] диагноз ДПН возможен при наличии симптомов [ощущение снижения чувствительности, позитивные неврологические симптомы (онемение, колющие, режущие боли, парестезии, жжение) в области пальцев стоп, стопах, голенях] или признаков ДПН (дистальное симметричное снижение чувствительности или явное ослабление/отсутствие рефлексов) и вероятен при наличии симптомов и признаков ДПН – нарушение 2 и более видов чувствительности. При этом не дается четких указаний, насколько должна быть выражена симптоматика и какова должна быть степень сенсорных нарушений. С этих позиций наиболее объективными критериями можно считать рекомендации Немецкой диабетологической ассоциации (НДА) [35].

Минимальные критерии для диагностики ДПН: *умеренный и выраженный сенсорный дефицит (NDSm⩾6 баллов) в сочетании или без симптомов ДПН или легкий сенсорный дефицит (NDSm 3–5 баллов) с умеренно выраженной симптоматикой (NSS⩾5 баллов).*

Если руководствоваться предложенными критериями НДА и проанализировать когорту из исследования C.Abbott, R.Malik и соавт. [7], то распространенность ДПН составит 31%. Возникает вопрос: считать ли пациентов с выраженной болевой симптоматикой NSS⩾5, но не имею-

щих значимого сенсорного дефицита NDS⩾3, больными с ДПН или нет? Доля этих пациентов достаточно существенна и составляет 13% от общего числа обследованных. Более того, это пациенты с выраженной болевой симптоматикой, как правило, требующие медикаментозной терапии.

Вероятно, необходимо объективизировать диагностические критерии группы Торонто и определить как значимый сенсорный дефицит (NDSm⩾3 баллов) в сочетании или без симптомов ДПН (n=**49%**; [7]) или умеренно выраженная нейропатическая симптоматика (NSS⩾5 баллов) с или без значимого неврологического дефицита (n=**13%**; [7]). Таким образом, общая распространенность ДПН составит 62% [7], что, вероятно, более близко к реальному эпидемиологическому показателю. Безусловно, необходимо помнить о фенотипической гетерогенности пациентов с ДПН, возможности избирательного поражения тонких нервных волокон при СД, развития полинейропатии смешанной этиологии или вообще не связанной с СД.

Вопрос постановки диагноза важен сам по себе, но он еще и определяет правовую составляющую назначения лекарственных препаратов по данной конкретной нозологии и, соответственно, стоимость лечения и последующего наблюдения данной когорты пациентов.

В настоящее время в арсенале врачей имеется целый ряд препаратов, зарегистрированных для лечения ДПН, однако число препаратов, имеющих более-менее серьезную доказательную базу, достаточно мало. Более того, остаются нерешенными вопросы выбора препаратов и цели лечения ДПН, особенно с учетом возможных клинических вариантов течения. С этих позиций представляется актуальным создание алгоритмов лечения пациентов, основанных именно на клинических вариантах течения ДПН и особенностях пациентов.

В течение 2014–2016 гг. нами проведен сбор и анализ результатов интерактивных опросов врачей разных специальностей в разных регионах РФ, участвующих в ведении пациентов с ДПН. Показательны результаты, полученные в Московском регионе. В опросе участвовали 1350 врачей (неврологи – 58%, эндокринологи – около 40%, врачи общей практики – 2%). Подавляющее число врачей считают, что большая часть больных (около 80%) нуждаются в лечении, при этом основную цель терапии ДПН большинство определяют как снижение выраженности болевой симптоматики и степени сенсорного дефицита – 67%.

Очень спорный и дискутируемый вопрос – первичная профилактика ДПН. Так, 71% респондентов отводят ведущую роль именно фармакотерапии, хотя в настоящее время практически отсутствует какая-либо серьезная доказательная база и, соответственно, официальные показания к применению в качестве средств первичной профилактики ДПН практически для всех применяемых для лечения полинейропатии препаратов!

Первичная профилактика возможна при достижении нормогликемии, желательно с первых дней постановки диагноза СД [8, 11, 12] и коррекции потенциальных факторов риска развития ДПН: коррекция дислипидемии, лечение гипертензии, отказ от курения и употребления алкоголя, соблюдение режима физической активности [17, 25, 28].

При развитии ДПН и верификации клинического диагноза актуальным является определение клинического варианта ДПН и, соответственно, цели лечения.

Болевая форма ДПН

По мнению зарубежных исследователей, частота болевой нейропатии варьирует от 3 [29] до 32% [36], а среди пациентов с ДПН достигает 50%. Нейропатическая боль – основной повод для обращения за медицинской помощью пациентов с СД. Наличие болевой ДПН, в свою очередь, четко коррелирует со снижением качества жизни больных [10].

КОМБИЛИПЕН® КОМБИЛИПЕН® ТАБС

НАДЕЖНАЯ ЗАЩИТА НЕРВНОГО ВОЛОКНА



НЕЙРОТРОПНЫЕ ВИТАМИНЫ ДЛЯ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ:

- Межреберная невралгия
- Люмбоишиалгия
- Шейный, шейно-плечевой, поясничный синдром
- Корешковый синдром, вызванный дегенеративными изменениями позвоночника
- Полинейропатия (диабетическая, алкогольная)

Способ применения:

Инъекции в/м по 2 мл ежедневно 5-10 дней с переходом в дальнейшем на Комбилипен табс (по 1 таблетке 1-3 раза в сутки не более 4 недель)

Формы выпуска:

Раствор для инъекций по 2 мл №5, №10
Таблетки п/о №30, №60

Реклама

www.pharmst.ru Фармстандарт

КОНВАЛИС®
габапентин



Быть свободным, жить без боли

- достоверное улучшение качества жизни пациентов*
- наличие анксиолитического действия**
- благоприятный профиль безопасности, в том числе у пожилых пациентов***
- доступная стоимость лечения

Реклама

* Габапентин в лечении нейропатической боли. Данилов А. Б. Кафедра нервных болезней ФПО ММА им. И.М.Сеченова. «Клиническая Фармакология и Терапия, 2004, 13 (4)
** Placebo-controlled study of gabapentin treatment of panic disorder. Pande AC, Pollack MH, Crockatt J, Greiner M, Chouinard G, Lydiard RB, Taylor CB, Dager SR, Shiovitz T.J Clin Psychopharmacol. 2000 Aug;20(4):467-71.
*** Gabapentin: pharmacology and its use in pain management. Rose MA, Kam PC. Anaesthesia. 2002 May;57(5):451-62

Телефон/Факс: (495) 970–0030/32, www.pharmstd.ru

Фармстандарт

M.Pfeiffer и M.Schumer [27] предположили, что патогенез ДПН должен быть условно разделен по времени развития на функциональные нарушения и анатомические. Функциональные изменения развиваются на ранних стадиях нейропатии и полностью или частично обратимы на фоне стабильного гликемического контроля и/или воздействия средств патогенетической терапии. Так, в исследовании DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) было отмечено, что на фоне стабильного гликемического контроля именно у пациентов с недавно выявленной ДПН отмечался регресс клинических проявлений этого осложнения [11, 12]. Анатомические или структурные изменения развиваются позже, и их регресс практически невозможен. Таким образом, при переходе так называемой точки необратимости теряется возможность получения адекватного терапевтического ответа на средства патогенетической терапии. Можно предположить, что патогенетическая терапия более эффективна у пациентов с легкой и умеренной ДПН, в условиях отсутствия или неярко выраженного анатомического дефекта периферической нервной системы. Более того, из исследования C.Abbott, R.Malik и соавт. [7] известно, что доля пациентов с выраженной нейропатической болью значительно чаще имеет выраженный сенсорный дефицит. Также в последние годы опубликован ряд работ, подтверждающих вовлечение центральных структур в формирование нейропатической боли при ДПН [15, 33]. Таким образом, вероятно, речь может идти об изменениях механизмов формирования нейропатической боли, а именно о ее централизации, при тяжелой ДПН с выраженным сенсорным дефицитом. Последнее определяет возрастающий интерес к приоритетному использованию симптоматических препаратов в данной подгруппе пациентов и, вероятно, ограниченной эффективности средств патогенетической терапии. Нами показано, что пролонгированный прием α-липоевой кислоты (АЛК), как и добавление к терапии витаминов группы В у больных с умеренной и тяжелой болевой ДПН, являющихся нонреспондерами на внутривенную терапию АЛК, малоэффективен. В данной ситуации целесообразно назначение симптоматических препаратов центрального действия (Конвалис), как в виде монотерапии, так и в виде комбинации с АЛК (Октолипен) [5].

Эффективность терапии АЛК по разным источникам составляет 52–76% и, вероятно, зависит от целого ряда факторов: степени сенсорного дефицита; выраженности болевой симптоматики; гликемии; схемы назначения; типа СД...

В большинстве случаев результативность лечения нейропатической боли оставляет желать лучшего – 50% пациентов достигают 50% облегчения боли. Число сравнительных исследований, определяющих вопросы выбора и тактики лечения, мало. Более того, в реальной клинической практике основные симптоматические препараты имеют сходную эффективность, и выбор основывается на безопасности, особенностях пациента, стоимости и доступности препаратов [23, 38]. В настоящее время целью лечения нейропатической боли является снижение выраженности нейропатической боли по Визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ) в сравнении с исходными значениями на 50% и более. Снижение выраженности нейропатической боли по ВАШ менее 30% требует пересмотра терапии и замены препарата. Самый спорный момент – снижение выраженности нейропатической боли более 30%, но менее 50%. В данном случае возможна как замена препарата, так и продолжение приема или же назначение комбинированной терапии [19]. Последняя представляет наибольший интерес, однако по данной теме опубликованы единичные работы, в основном по комбинации нескольких симптоматических препаратов [9].

Еще один насущный и во многом спорный вопрос – это применение витаминов группы В при ДПН. Роль вита-

минных комплексных препаратов в лечении больных с ДПН в настоящее время окончательно не определена. Из проведенных исследований можно сделать вывод о потенциальной антиноцицептивной активности нейротропных комплексов витаминов группы В [20, 30] при, вероятно, отсутствии какого-либо патогенетического влияния, в частности на нервную проводимость, даже при длительном приеме [18]. Ряд авторов высказывают предположение о возможности комбинации витаминов группы В с симптоматическими препаратами, особенно в группах нонреспондеров, на монотерапию последними. В настоящее время опубликовано несколько работ, подтверждающих потенциальную эффективность комбинации витаминов В с габапентином и прегабалином [22, 26]. Проведенное нами пилотное исследование показало, что назначение комплекса витаминов группы В (Комбилипен табс) у пациентов-нонреспондеров на габапентин сопровождается дополнительным значимым снижением выраженности нейропатической боли [5].

В качестве симптоматических препаратов 1-й линии в настоящее время рекомендованы 4 препарата: амитриптилин, дулоксетин, габапентин и прегабалин. Все препараты имеют сходную клиническую эффективность, однако именно габапентин характеризуется наилучшей переносимостью, ценой и доступностью [14].

Таким образом, цели терапии при болевой ДПН можно определить следующие:

- Первичная – снижение выраженности болевой симптоматики.
- Вторичные цели – замедление темпов прогрессии ДПН, улучшение качества жизни (влияние на сон, выраженность депрессии, тревоги...), профилактика развития синдрома диабетической стопы.

Первичный выбор препарата основывается на особенностях пациента, степени компенсации СД, выраженности болевой симптоматики, наличии значимой сопутствующей патологии, стоимости и доступности препаратов [1, 39]. Одним из важнейших параметров безопасности назначения любого фармпрепарата у больного СД является оценка скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и, при необходимости, последующая коррекция схемы назначения лекарственного средства.

Следует отметить, что плацебо-эффект относительно снижения боли может варьировать от 0 до 50%. Реальность такова, что лишь немногие пациенты достигнут 100% облегчения боли, в то время как многим больным потребуется комбинация препаратов. Подобно другим больным, испытывающим хроническую боль, пациентам с болевой ДПН могут потребоваться помощь психотерапевта, физиотерапия и другие дополнительные методы.

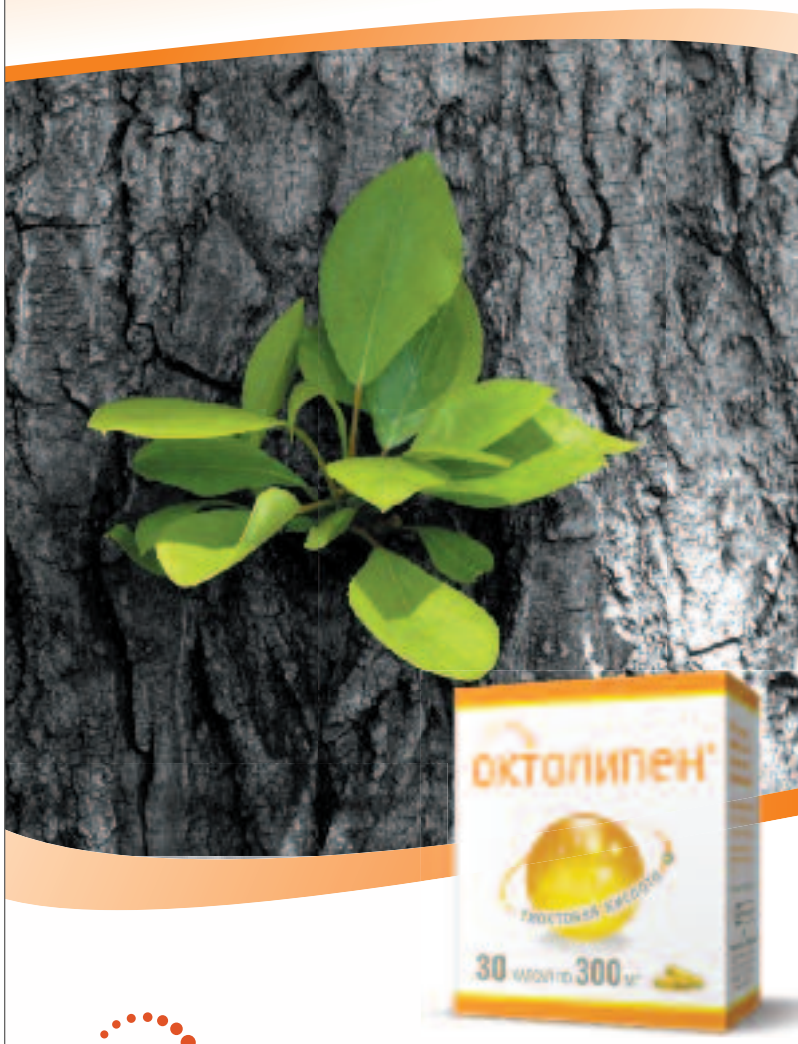
Можно с достаточной долей условности определить основные критерии преимущественного выбора симптоматической, патогенетической или комбинированной терапии (см. таблицу; рисунок).

Безболевая форма ДПН

Пациенты с безболевым течением составляют до 50–80% от общего числа больных с ДПН [1, 6, 32].

Цель терапии при безболевом течении ДПН – замедление темпов прогрессии полинейропатии. Основой вторичной профилактики является коррекция гипергликемии и факторов сердечно-сосудистого риска, оказывающих влияние на темпы прогрессии ДПН. Важным моментом является фармакотерапия. Следует признать, что в настоящее время имеется доказательная база касаемо вторичной профилактики ДПН лишь для АЛК [37]. Следует помнить, что речь идет о постоянном длительном пероральном приеме 600 мг АЛК, а не о курсовом варианте терапии, так популярном при данной нозологии. Согласно

Жить - значит чувствовать!



октолипен®
тиоктовая кислота

Физиологический антиоксидант для патогенетического лечения нейропатии

- Восстанавливает функцию нерва
- Уменьшает симптомы неврологического дефицита

Реклама

3 формы выпуска:

- капсулы 300 мг №30
- таблетки 600 мг №30
- концентрат для приготовления раствора для инфузий 300 мг/10 мл в ампулах №10

Фармстандарт

ПАО «Фармстандарт»
тел./факс: +7 (495) 970 00 30/32
www.pharmstd.ru

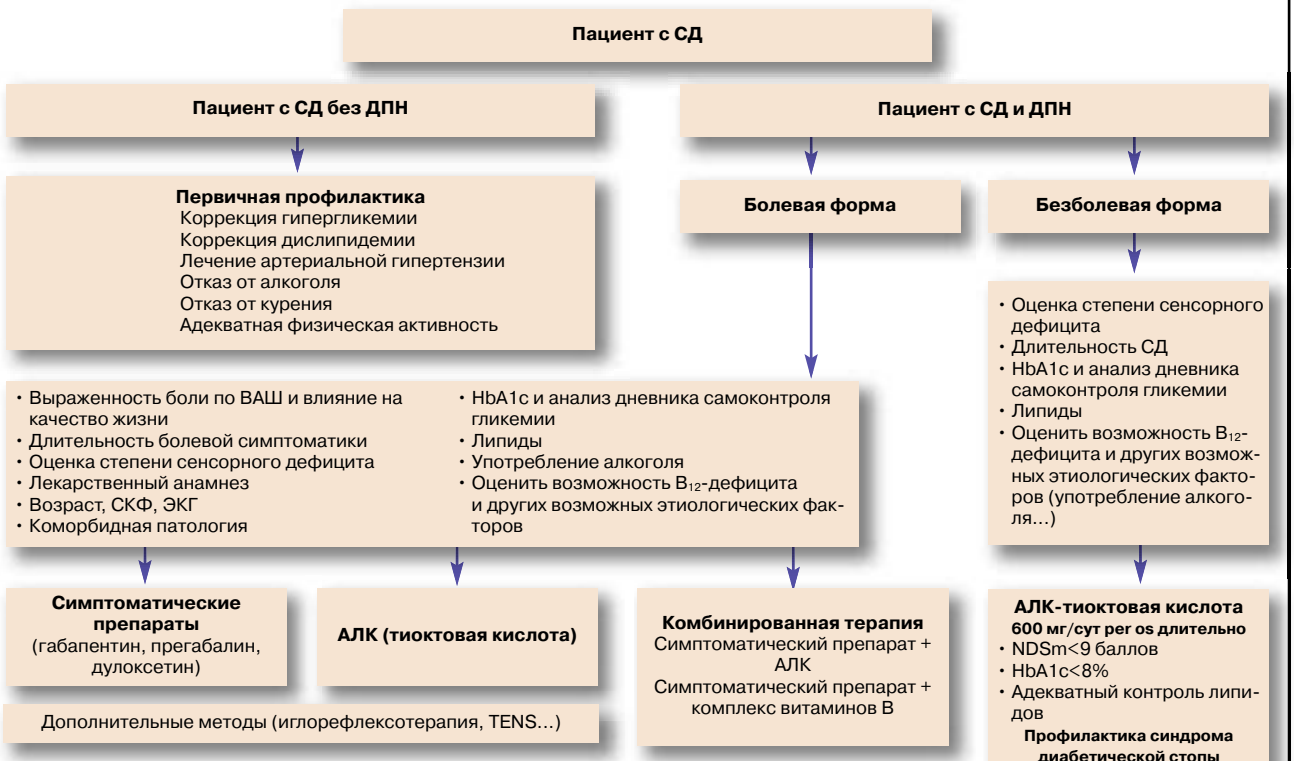
Критерии выбора стартовой терапии болевой ДПН	
Симптоматическая терапия	• Выраженная болевая симптоматика (ВАШ>40 мм) • Пациенты с потенциально низкой эффективностью АЛК: – нонреспондеры на АЛК – большой стаж ДПН и СД – выраженный сенсорный дефицит (NDSm=9–10 баллов) • Желание пациента • Дополнительные показания (депрессия…)
Тиоктовая кислота	• Пациенты с сочетанием болевой симптоматики и легкого или умеренного сенсорного дефицита, особенно: – пациенты с значимой сопутствующей патологией (ожирение, хроническая болезнь почек*, заболевания печени, ишемическая болезнь сердца…) – пациенты с сосуществующей автономной нейропатией Преимущества и особенности: ◊ Лучший профиль безопасности ◊ Действие наступает быстрее (в сравнении с большинством симптоматических препаратов) ◊ Уменьшает выраженность основных симптомов ДПН в сочетании с уменьшением степени сенсорного дефицита ◊ *АЛК преимущественно метаболизируется в печени до неактивных метаболитов и частично выводится с желчью – степень снижения СКФ не влияет на терапию АЛК ◊ Экономическая привлекательность (меньшее число визитов, стоимость)
Комбинированна я терапия	• Нонреспондеры на патогенетическую терапию • Нонреспондеры на симптоматическую терапию • Наиболее часто эти пациенты изначально имеют: – ВАШ>70 мм – длительно существующую болевую симптоматику – «негативный лекарственный анамнез» – сочетание нескольких этиологических факторов развития полинейропатии

нашим данным опроса врачей 70,6% респондентов отдают предпочтение именно курсовой схеме назначения АЛК (внутривенно + per os). *Более того, не следует уповать только на фармакотерапию и игнорировать коррекцию гипергликемии, дислипидемии и других факторов риска прогрессии ДПН, что зачастую может полностью нивелировать потенциальную профилактическую эффективность любого фармакологического агента (см. рисунок).*

Компенсация СД является не только основой снижения риска развития и прогрессии ДПН, но и предиктором эффективности патогенетической и симптоматической терапии.

Важно осознавать цели терапии и пути их реализации. Профилактика и терапевтическая стратегия должны быть индивидуализированы, носить дифференцированный характер, учитывать экономические аспекты, клинические и психосоциальные особенности пациента (см. рисунок).

Персонифицированный алгоритм ведения пациентов с СД и ДПН.



Примечание. ЭКГ – электрокардиография; HbA1c – гликированный гемоглобин.

Заключение

При формировании лечебного плана при ДПН необходимо учитывать особенности пациента (клинический вариант течения, степень сенсорного дефицита, выраженность болевой симптоматики, степень гипергликемии, сопутствующую патологию) и свойства препаратов (эффективность, безопасность, особые свойства, стоимость...).

Литература/References

1. Бреговский В.Б., Храмилин В.Н., Демидова И.Ю. и др. Диабетическая дистальная полинейропатия. Обзор современных рекомендаций. Анналы неврологии. 2015; 9 (1): 60–8. / Bregovskii V.B., Khramilin V.N., Demidova I.Iu., Strokov I.A., Gur'eva I.V. Diabeticheskaia distal'naia polineiropatiia. Obzor sovremennykh rekomendatsii. Annaly nevrologii. 2015; 9 (1): 60–8. [in Russian]
2. Дедов И.И., Омельяновский В.В., Шестакова М.В. и др. Сахарный диабет как экономическая проблема в Российской Федерации. Сахарный диабет. 2016;19 (1): 30–43. / Dedov I.I., Omel'ianovskii V.V., Shestakova M.V. i dr. Cakharnyi diabet kak ekonomicheskaia problema v Rossiiskoi Federatsii. Sakharnyi diabet. 2016;19 (1): 30–43. [in Russian]
3. Дедов И.И., Шестакова М.В. Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007–2012 годы». Сахарный диабет. Спецвыпуск. 2013. / Dedov I.I., Shestakova M.V. Rezul'taty realizatsii podprogrammy «Sakharnyi diabet» federal'noi tselevoi programmy «Preduprezhdenie i bor'ba s sotsial'no znachimymi zabolevaniiami 2007–2012 gody». Sakharnyi diabet. Spetsvypusk. 2013. [in Russian]
4. Сунцов Ю.И., Дедов И.И., Шестакова М.В. Скрининг осложнений сахарного диабета как метод оценки качества лечебной помощи больным. М., 2008. / [Suntsov Iu.I., Dedov I.I., Shestakova M.V. Skrining oslozhnenii sakharnogo diabeta kak metod otsenki kachestva lechebnoi pomoshchi bol'nym. M., 2008. in Russian]
5. Храмилин В.Н., Андреева В.А., Демидова И.Ю. Комбинированная терапия диабетической полинейропатии: результаты пилотного исследования. Фарматека. 2014; 16 (289): 48–53. / Khramilin V.N., Andreeva V.A., Demidova I.Iu. Kombinirovannaia terapiia diabeticheskoi polineiropatii: rezul'taty pilotnogo issledovaniia. Farmateka. 2014; 16 (289): 48–53. [in Russian]
6. Хуторная О.Е. Частота выявления различных форм диабетической полинейропатии нижних конечностей в популяции больных сахарным диабетом в Санкт-Петербурге и подходы к ее лечению. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб: ФМИЦ, 2013. / Khutornaia O.E. Chastota vyiavleniia razlichnykh form diabeticheskoi polineiropatii nizhnikh konechnostei v populiatsii bol'nykh sakharnym diabetom v Sankt-Peterburge i podkhody k ee lecheniiu. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. SPb: FMITs, 2013. [in Russian]
7. Abbott CA, Malik RA et al. Prevalence and Characteristics of Painful Diabetic Neuropathy in a Large Community-Based Diabetic Population in the U.K. Diabet Care 2011; 34 (10): 2220–4.
8. Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, Hughes RAC. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 6. Art. No.: CD007543. DOI: 10.1002/14651858.CD007543.pub2.
9. Chaparro LE, Wiffen PJ, Moore RA, Gilron I. Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults. The Cochrane Library 2012, Issue 7. DOI: 10.1002/14651858.CD008943.pub2
10. Davies M, Brophy S, Williams R, Taylor A. The Prevalence, Severity, and Impact of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy in Type 2 Diabetes. Diabetes Care 2006; 29: 1518–22.
11. DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993; 329: 977–86.
12. DCCT Research Group: The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. Ann Int Med 1995; 122: 561–8.
13. Fedele D, Comi G, Coscelli C et al. A multicenter study on the prevalence of diabetic neuropathy in Italy. Diabet Care 1997; 20 (5): 836–43.
14. Finnerup NB, Attal N et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol 2015: 162–73.
15. Fisher TZ, Waxman SG. Neuropathic pain in diabetes-evidence for a central mechanism. Nature Rev Neurology 2010; 6: 462–6.
16. Franklin GM, Kahn LB, Baxter J et al. Sensory neuropathy in noninsulin-dependent diabetes mellitus. Am J Epidemiol 1990; 131: 633–43.
17. Franklin GM, Shetterly SM, Cohen JA et al. Risk factors for distal symmetric neuropathy in NIDDM. Diabet Care 1994; 17: 1172–7.
18. Fraser DA, Diep LM, Hovden IA et al. The effects of long-term oral benfotiamine supplementation on peripheral nerve function and inflammatory markers in patients with type 1 diabetes: a 24-month, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Diabet Care 2012; 35 (5): 1095–7.
19. Hartemann A, Attal N, Bouhassira D et al. Painful diabetic neuropathy: diagnosis and management. Diabet Metab 2011; 37 (5): 377–88.
20. Haupt E, Ledermann H, Köpcke W. Benfotiamine in the treatment of diabetic polyneuropathy--a three-week randomized, controlled pilot study (BEDIP study). Int J Clin Pharmacol Ther 2005; 43 (2): 71–7.
21. International diabetes federation, diabetes atlas, seventh edition, 2013. Available at http://www.diabetesatlas.org/.
22. Jacobs AM, Cheng D. Addition of Metanx in pregabalin partial responders for painful diabetic neuropathy. J Diabetes Mellitus 2013; 3 (3): 134–8.
23. Man-chun Wong, Chung JWY. Chapter 14 in Erin Lawson, Miroslav Backonja. Painful Diabetic Polyneuropathy. A Comprehensive Guide for Clinicians. DOI 10.1007/978-1-4614-6299-6 . Springer New York Heidelberg Dordrecht London. 2013.
24. Manes Ch, Papazoglou N et al. Prevalence of Diabetic Neuropathy and Foot Ulceration: Identification of Potential Risk Factors – A Population-Based Study. Wounds 2002; 14 (1): 11–5.
25. Maser RE, Steenkiste AR, Dorman JS et al. Epidemiological correlates of diabetic neuropathy: report from Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. Diabetes 1989; 38: 1456–61.
26. Medina-Santillán R, Morales-Franco G, Espinoza-Raya J et al. Treatment of Diabetic Neuropathic Pain with Gabapentin Alone or Combined with Vitamin B Complex. Preliminary Results. Proc West Pharmacol Soc 2004; 47: 109–12.
27. Pfiefer MA, Schumer MP. Clinical trials of diabetic neuropathy: Past, present and future. Diabetes 1995; 44: 1355–61.
28. Singleton RJ, Smith AG, Marcus RL. Exercise as Therapy for Diabetic and Prediabetic Neuropathy. Curr Diab Rep 2015; 15: 120.
29. Sorensen L, Molyneaux L, Yue DK. Insensate versus painful diabetic neuropathy: the effects of height, gender, ethnicity and glycaemic control. Diabetes Res Clin Pract 2002; 57: 45–51.
30. Stracke H, Gaus W, Achenbach U et al. Benfotiamine in Diabetic Polyneuropathy (BENDIP): Results of a Randomised, Double Blind, Placebo-controlled Clinical Study. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2008; 116 (10): 600–5.
31. 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.
32. Tesfaye S et al. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. Diabetes Care 2010; 33: 2285–93.
33. Tesfaye S, Selvarajahb D, Gandhi R et al. Diabetic peripheral neuropathy may not be as its name suggests evidence from magnetic resonance imaging. Pain 2016; 157: S72–S80.
34. Young MJ, Boulton AJM, MacLeod AF et al. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. Diabetologia 1993; 36: 150–4.
35. Ziegler D et al. Diabetic Neuropathy. German Diabetes Association: Clinical Practice Guidelines. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2014; 122: 406–15.
36. Ziegler D, Gries FA, Spuler M, Lessmann F. The epidemiology of diabetic neuropathy: DiaCAN Multicenter Study Group. Diabet Med 1993; 10 (Suppl. 2): 82S– 86S.
37. Ziegler D et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. Diabetes Care 2011; 34 (9): 2054–60.
38. Ziegler D. Painful Diabetic Neuropathy. Advantage of novel drugs over old drugs? Diabetes Care 2009; 32 (Suppl. 2): S414–419.
39. Ziegler D, Schneider E, Boess FG et al. Impact of comorbidities on pharmacotherapy of painful diabetic neuropathy in clinical practice. J Diabet Complic 2015; 28: 698–704.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Храмилин Владимир Николаевич – канд. мед. наук, каф. эндокринологии и диабетологии ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: Khramilin_RGMU@mail.ru

Эффективность и безопасность применения нимесулида для лечения пациентов с дорсопатией

П.Р.Камчатнов✉, А.Ю.Казаков, А.В.Чугунов

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

Поясничная боль – распространенный клинический синдром, характеризующийся высоким риском рецидивирования. Купирование интенсивного длительного болевого синдрома, терапия повторных осложнений ассоциированы с увеличением лекарственной нагрузки на организм и повышением риска развития нежелательных побочных эффектов. Правильный выбор лекарственного препарата, обеспечивающего максимальную эффективность при низком риске лекарственных осложнений, – важная составляющая успешной индивидуализированной терапии. Рассматриваются возможности применения нимесулида у пациентов с поясничной болью с учетом особенностей фармакологического профиля препарата.
Ключевые слова: поясничная боль, нимесулид, побочные эффекты, лечение.

✉pavkam7@gmail.com
Для цитирования: Камчатнов П.Р., Казаков А.Ю., Чугунов А.В. Эффективность и безопасность применения нимесулида для лечения пациентов с дорсопатией. Consilium Medicum. 2016; 18 (9):

Efficacy and safety of nimesulide for the treatment of patients with dorsopathy

P.R.Kamchatnov✉, A.Iu.Kazakov, A.V.Chugunov

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

Lumbar pain is a common clinical syndrome characterized by a high risk of recurrence. Relief of intense prolonged pain, recurrent complications of therapy is often associated with increased drug load on the body and an increased risk of unwanted side effects. The correct choice of drug, that can provide maximum efficiency at low risk of drug complications is an important component of a successful individualized therapy. The possibilities of use of nimesulide in patients with low back pain, taking into account features of the pharmacological profile of the drug, are discussed below.
Key words: back pain, nimesulide, side effects of treatment.

✉pavkam7@gmail.com
For citation: Kamchatnov P.R., Kazakov A.Iu., Chugunov A.V. Efficacy and safety of nimesulide for the treatment of patients with dorsopathy. Consilium Medicum. 2016; 18 (9):

На сегодняшний день основу медикаментозной терапии пациентов с поясничной болью (ПБ) составляют ненаркотические анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Последние на протяжении длительного периода времени исключительно широко применяются при патологических состояниях, сопровождающихся локальными и генерализованными воспалительными реакциями. Группу НПВП характеризует ряд основных клинических эффектов (обезболивающий, противовоспалительный, жаропонижающий), однако по выраженности указанных свойств они существенно отличаются друг от друга. Клиническая эффективность НПВП, а также характер сопровождающих их применение побочных эффектов в значительной степени определяются основными точками их приложения – способностью угнетать активность циклооксигеназы (ЦОГ) 1 или 2-го типа. Определенное значение имеют также особенности химической структуры препаратов, пути их метаболизма в организме, способность взаимодействовать с другими поступающими в организм химическими соединениями.

Две изоформы ЦОГ отличаются особенностями экспрессии в зависимости от состояния организма человека. В нормальных условиях ЦОГ-1 вырабатывается в большинстве тканей и принимает участи в широком разнообразии адаптационно-приспособительных реакций. Развитие воспалительного процесса приводит к повышенной экспрессии ЦОГ-2. Способностью ингибирования процессов ее синтеза обусловлены противовоспалительные эффекты НПВП. В зависимости от возможности ингибировать обе ЦОГ выделяют неселективные НПВП или селективные, способные угнетать только ЦОГ-2.

Механизмы действия и фармакологические эффекты нимесулида

Селективным ингибитором ЦОГ-2 является нимесулид (Найз), представляющий собой производное сульфонамидов. Фармакологические эффекты препарата подробно изучены в ходе многочисленных экспериментальных и клинических исследований. Так, установлено, что под действием нимесулида уменьшается продукция короткоживущего простагландина H_2 и, соответственно, значительно снижается концентрация в крови продукта его метаболизма – простагландина E_2, который представляет собой один из ключевых медиаторов воспаления. Указанный эффект приводит к снижению активации простаноидных рецепторов EP-типа, следствием чего является наступление обезболивающего и противовоспалительного эффектов. Нимесулид, как и ряд других селективных ингибиторов ЦОГ-2, оказывает воздействие на различные системы организма, участвующие в инициации или поддержании процессов воспаления. Так, в отличие от неселективных НПВП он способен предупреждать активацию фибробластов – феномен, присущий большинству селективных ингибиторов ЦОГ-2.

Помимо способности уменьшать продукцию провоспалительных цитокинов нимесулид может угнетать синтез и/или замедлять поступление в ткани ряда других медиаторов воспаления, не связанных по своей химической структуре с арахидоновой кислотой. В частности, показано, что нимесулид эффективно угнетает синтез урокиназы и ряда металлопротеиназ, способен подавлять высвобождение фактора некроза опухоли α. Вероятно, наличием указанных свойств объясняется отсутствие его повреждающего действия на протеогликаны и коллаген хрящевой ткани даже при длительном применении препарата. Наблюдающаяся при этом сохранность хрящевой ткани выгодно отличает нимесулид от значительного числа НПВП.

Имеются данные о том, что нимесулид обладает способностью не только угнетать выработку медиаторов воспаления непосредственно в очаге поражения, но и обратимо ингибирует образование простагландина E_2 в восходящих путях, проводящих болевые сигналы, в частности в спинном мозге. Благодаря оказываемым фармакологическим эффектам нимесулид угнетает образование и проведение

болевой импульсации на разных уровнях ноцицептивной системы, тем самым не только купируя острую боль, но и предупреждая формирование хронического болевого синдрома.

По выраженности противоболевого (оценивается на основании формализованных клинических опросников) и противовоспалительного (оценивается по степени угнетения продукции провоспалительных медиаторов) действия нимесулид соответствует другим представителям класса НПВП. Достаточная клиническая эффективность и экономическая доступность обеспечили возможность широкого применения препарата у пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, в частности с ПБ. Кроме того, нимесулид широко назначается в качестве анальгетического средства и при других патологических состояниях, связанных с возникновением болевого синдрома. В частности, продемонстрирована его эффективность у пациентов, перенесших оперативное вмешательство различной локализации [1, 2]. В случае обширного хирургического вмешательства положительный эффект от применения нимесулида заключался не только в уменьшении интенсивности боли до приемлемого уровня, но и в угнетении воспалительной реакции, о чем свидетельствовали ранняя нормализация клеточного состава периферической крови и уменьшение выработки провоспалительных цитокинов. Уменьшение интенсивности боли соответствовало таковому при назначении других НПВП, например напроксена, или превышало его и достоверно увеличивало противоболевой эффект плацебо. При купировании послеоперационной боли лечение проводилось на протяжении ограниченного периода времени, в связи с чем возникновение нежелательных побочных эффектов наблюдалось крайне редко.

Данные исследований применения нимесулида

Учитывая необходимость применения НПВП у пациентов с ПБ на протяжении более длительного периода времени, практический интерес представляют результаты исследований, посвященных использованию нимесулида у пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата. Так, в ходе открытого проспективного сравнительного исследования проводилась оценка эффективности нимесулида у пациентов с болевым синдромом, обусловленным остеоартрозом коленного сустава [3]. Больные группы сравнения получали диклофенак, в качестве одного из критериев эффективности использовалась оценка потребности в дополнительном приеме противоболевых препаратов (ацетаминофен). Оказалось, что у больных, получавших нимесулид, имело место достоверно более раннее и более полное устранение болевого синдрома; эти пациенты реже нуждались в дополнительном приеме анальгетика. Результаты исследования имеют значительную ценность для решения вопроса о целесообразности применения нимесулида у больных с ПБ, исходя их сведений о роли остеоартрита в ее патогенезе.

Серия исследований также посвящена изучению эффективности применения нимесулида у пациентов с ПБ. Целью одного из них, носившего дизайн двойного слепого проспективного рандомизированного, явилась оценка эффективности применения препарата у пациентов с острой неспецифической ПБ [4]. Больные основной группы (n=104) получали нимесулид по 100 мг 2 раза в сутки на протяжении 10 дней, тогда как участники группы сравнения применяли ибупрофен по 600 мг 3 раза в сутки. В обеих группах к окончанию курса лечения имел место значительный положительный эффект в виде полного устранения или значительного снижения интенсивности болевого синдрома, вместе с тем прием нимесулида сопровождался достоверно более частым его купированием, которое наступало в более короткие сроки. Как и следовало ожидать, уменьшение выраженности болевого синдрома сопровождалось расширением объема активных движений в позвоночнике и нормализацией осанки. Побочные эффекты (в первую очередь – гастроинтестинальные) чаще наблюдались в группе сравнения (21%), тогда как среди принимавших нимесулид они были выявлены только в 13%.

Проведенные в последующем исследования эффективности применения нимесулида у пациентов с ПБ однозначно подтвердили его эффективность и хорошую переносимость [5]. Важным результатом оказалось подтверждение выраженности противоболевого эффекта не только у оригинального препарата, но и у его генериков, что обеспечивает возможность выбора оптимального для конкретного пациента препарата не только на основании сведений о его эффективности, но и экономической доступности.

Также оценивалась эффективность препарата у пациентов с сочетанием остеоартроза коленного сустава и болью в нижней части спины [5]. Исследование носило характер двойного слепого проспективного контролируемого, нимесулид назначался по 100 мг 2 раза в сутки. В результате проведенного исследования авторы констатировали достоверное уменьшение выраженности болевого синдрома, нарастание объема активных движений в пораженных суставах, снижение исходно повышенного мышечного тонуса, а также уменьшение выраженности корешкового синдрома. Назначение нимесулида, как и в приведенных выше данных исследований, отличалось хорошей переносимостью.

Имеется отечественный опыт применения нимесулида у пациентов с дорсопатией с болевым корешковым синдромом [6]. В ходе открытого несравнительного исследования 54 пациента с дорсопатией на протяжении 10 сут принимали препарат 200 мг/сут. Оказалось, что на фоне проводимой терапии имели место достоверное уменьшение болевого синдрома (оценивался по визуальной аналоговой шкале), возникающего как в покое, так и при физических нагрузках, а также регресс болевого корешкового синдрома. Наступление положительного эффекта регистрировалось уже на 5-е сутки терапии. В ходе лечения только у 1 из пациентов возникло повышение в крови активности печеночных трансаминаз, еще у 2 больных отмечались диспептические расстройства. Применение препарата не оказывало влияния на показатели центральной гемодинамики (частота сердечных сокращений, уровень артериального давления).

Риски возникновения побочных эффектов и меры их снижения

Несмотря на доказанную эффективность большинства НПВП при применении у пациентов с ПБ, серьезной проблемой остается риск развития нежелательных побочных эффектов. Именно осложнения медикаментозной терапии являются мощным фактором прекращения курса лечения до достижения ожидаемого положительного эффекта. Следствие этого – снижение эффективности лечения в целом, увеличение длительности периода обострения, возникновение условий для формирования хронического болевого синдрома. Важной, но недостаточно изученной проблемой являются связь нежелательных побочных эффектов проводимого лечения (или страх перед их развитием) и отказ от проведения терапии в соответствии с современными представлениями о механизмах развития ПБ, попытки поиска пациентами возможностей облегчения своего состояния при помощи «нетрадиционных» способов исцеления.

Риск развития побочных эффектов, их характер и степень выраженности в значительной степени определяются исходным соматическим состоянием больного, типом лекарственного препарата (или препаратов), индивидуальными особенностями метаболизма. Немаловажное значение имеют психологические особенности пациента

с ПБ, культуральные особенности, в значительной степени определяющие характер взаимодействия с медицинским персоналом, готовность следовать рекомендациям профессиональных медиков, приверженность проводимому лечению в целом.

Проблема неверной терапевтической тактики пациентов с ПБ весьма значима и сложна. Свободный доступ больного к широкому спектру противоболевых препаратов предоставляет ему возможность самостоятельно выбирать лекарственное средство. Отсутствие медицинских знаний не позволяет осуществить аргументированный, основанный на анализе клинической ситуации выбор препарата. Как правило, он бывает обусловлен экономической доступностью, советами близких и знакомых (как правило, как и сам пациент, не обладающих медицинским образованием), сведениями, полученными из рекламных изданий. В этой ситуации высока вероятность применения препарата с превышением разовых и суточных дозировок на протяжении неадекватно длительного срока. Не менее серьезной проблемой является одновременное применение нескольких противоболевых препаратов, обладающих сходным механизмом действия. Нередко пациенты принимают два одинаковых лекарственных препарата, имеющих разные торговые названия или формы введения (например, пероральное и внутримышечное применение). Результатом такого бессистемного приема препаратов является частое развитие нежелательных побочных эффектов, причем отсутствие убедительных сведений о характере и режиме лечения не всегда позволяет вынести суждения о том, какой именно препарат вызвал осложнения.

Вследствие исключительно широкой распространенности ПБ в популяции необходимость частого приема противоболевых препаратов, материальные затраты, связанные с устранением последствий побочных эффектов терапии, весьма значительны. Вместе с тем следует признать, что риск побочных эффектов, возникающих при применении НПВП, может поддаваться контролю. Правильный выбор лекарственного средства, сделанный с учетом его эффективности и возможных рисков, комбинированная терапия, позволяющая использовать относительно невысокие суточные дозы препаратов, проведение лечения без превышения сроков, необходимых для достижения клинического эффекта, широкое использование немедикаментозных методов лечения и вовлечение самого пациента в терапевтический процесс способны снизить вероятность осложнений от проводимого лечения.

Применение НПВП может быть ассоциировано с возникновением нежелательных побочных эффектов со стороны различных органов и систем организма – органов пищеварения, сердечно-сосудистой системы, почек, печени и пр.

Вероятно, вследствие того, что неселективные ингибиторы ЦОГ ранее появились в арсенале ревматологов и неврологов, в первую очередь были описаны и подробно изучены оказываемые присущие им побочные эффекты. Наиболее частым осложнением приема неселективных ингибиторов ЦОГ является поражение слизистой желудка или двенадцатиперстной кишки (ДПК). Выраженность его может варьировать от развития гастрита, бульбита, эзофагита до возникновения язвы желудка или ДПК с желудочно-кишечным кровотечением. Риск развития гастроинтестинальных осложнений повышен у пациентов пожилого возраста, исходно страдающих поражением слизистой желудка или ДПК, нуждающихся в приеме помимо НПВП препаратов, обладающих ульцерогенным эффектом (ацетилсалициловая кислота, глюкокортикостероиды), курящих, потребляющих избыточное количество алкоголя. Риск желудочно-кишечных кровотечений в значительной степени обусловлен генетической предрасположенностью и повышен у пациентов с мутацией гена *CYP2C9*, кодирующего цитохромоксидазу [7]. Этот фермент является ключевым для метаболизма большинства НПВП, и изменение его активности ведет к замедлению их трансформации. В свою очередь, это замедляет деградацию лекарственных препаратов, принимаемых даже в терапевтических дозировках, их концентрация в крови остается высокой на протяжении длительного времени, что повышает вероятность развития ульцерогенного, а также других эффектов, как позитивных, так и негативных.

Наиболее часто поражаются желудок и ДПК, однако, как свидетельствуют результаты законченного недавно исследования, нередко страдает и средний отдел тонкого кишечника, причем диагностика данного осложнения затруднена, в связи с чем заболевание зачастую своевременно не распознается [8]. Поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при приеме НПВП в подавляющем большинстве случаев не носит тяжелого характера и проявляется субъективными расстройствами (тошнотой, изжогой, дискомфортом в эпигастрии и пр.), в особенности при коротких курсах терапии [9]. Вместе с тем у ряда пациентов возможно развитие тяжелых кровотечений, требующих проведения реанимационных мероприятий, переливания крови или ее компонентов, оперативного лечения.

Одновременное с НПВП применение гастропротекторов, в частности ингибиторов протонной помпы, обеспечивает снижение риска повреждения слизистой оболочки желудка и кишечника [10]. С целью повышения безопасности лечения при выборе комбинации препаратов следует предусмотреть возможность лекарственного взаимодействия, в частности ситуацию, при которой и НПВП, и гастропротектор метаболизируются в организме одним и тем же цитохромом. В этом случае желательно рассмотреть возможность применения другой лекарственной комбинации или разнести по времени прием двух препаратов, чтобы снизить риск их взаимодействия.

Назначение нимесулида характеризуется низким риском поражения ЖКТ. Для оценки профиля безопасности препарата был проведен ретроспективный анализ частоты осложнений со стороны ЖКТ, сердечно-сосудистой системы и печени у 322 больных с ревматическими заболеваниями, находившихся на стационарном лечении в клинике НИИ ревматологии РАМН в 2007–2008 гг., принимавших нимесулид в дозе 200 мг/сут не менее 12 мес до поступления [11] Всем пациентам была проведена гастроскопия, определялась динамика артериального давления и биохимических показателей крови. Ни у кого из пациентов применение нимесулида не осложнилось развитием серьезной патологии ЖКТ (кровотечение, перфорация язвы). Язвы желудка и ДПК были обнаружены у 13,3% обследованных, что оказалось примерно на 1/3 меньше, чем у больных, получавших неселективные НПВП.

Результаты анализа 588,827 случая применения НПВП по разным показаниям свидетельствуют о том, что риск гастроинтестинальных осложнений при применении нимесулида оказался низким, сопоставимым с таковым при назначении селективного ингибитора ЦОГ-2 целекоксиба [12]. Кроме того, его применение значительно более безопасно по сравнению с большинством других НПВП. Следует иметь в виду, что определенный риск поражения ЖКТ при назначении нимесулида существует [13], что необходимо принимать во внимание с учетом имеющихся коморбидных состояний и сопутствующей медикаментозной терапии.

Применение высокоселективных ингибиторов ЦОГ-2 связано с повышением риска осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Этот эффект обусловлен угнетением продукции простагландина I2 и связанным с ним повышением риска развития атеротромбоза. Кроме того, существуют и другие механизмы повышения кардиоваскулярного риска, обусловленные применением НПВП, при-

водящих к прогрессированию стенозирующего атеросклероза, тромбообразованию и артериальной гипертензии [14]. С подобным риском ассоциировано и применение некоторых неселективных ингибиторов ЦОГ, причем эффект носит дозозависимый характер – хорошая переносимость и отсутствие кардиоваскулярных осложнений при использовании препарата в малых дозах могут сменяться повышением риска при назначении более высоких доз лекарственного препарата [15]. Максимальным риском развития кардиоваскулярных осложнений обладают коксибы (рофекоксиб, эторикоксиб).

Риск атеротромботических осложнений при применении большинства НПВП связан с длительностью курса терапии и возрастает уже к концу 1-й недели (даже в случае применения препаратов в терапевтических дозировках). Соответственно, нежелательно их использование у пациентов с высоким риском атеротромботических осложнений. У больных, перенесших острый инфаркт миокарда, применение НПВП достоверно повышает риск развития повторного инфаркта [16]. Использование НПВП противопоказано пациентам, на протяжении последних 6 мес перенесшим острый коронарный синдром, острый инфаркт миокарда, реваскуляризацию коронарных артерий. Результаты масштабного исследования (n=29 722) показали, что применение нимесулида, вне зависимости от длительности приема, не связано с повышением риска развития ишемического или геморрагического инсульта [17]. Вероятность кардиоваскулярных осложнений при применении НПВП у пациентов с имеющимися сердечно-сосудистыми заболеваниями может различаться в зависимости от характера и выраженности поражения, наличия сопутствующих заболеваний, приема лекарственных препаратов и других факторов, однако риск должен учитываться при планировании терапии.

У части пациентов, принимающих НПВП, наблюдается гепатотоксический эффект, который заключается в развитии острой печеночной недостаточности и внутрипеченочном холестазе. Такие тяжелые осложнения являются относительно редкими и встречаются у 1 больного из 10 тыс., систематически принимающих НПВП [18, 19]. Вместе с тем вследствие того, что их потребление в популяции исключительно распространено, считается, что до 10% медикаментозно обусловленных случаев гепатотоксичности связано именно с применением НПВП [20]. Наиболее частым проявлением гепатотоксического эффекта при применении НПВП остается повышение в периферической крови концентрации печеночных трансаминаз [21]. Прогностическая значимость гиперферментемии не всегда высока, нередко она носит преходящий характер, представляя собой доброкачественное состояние.

Длительное время нимесулид рассматривался в качестве НПВП, обладающего относительно низким риском развития гепатотоксического эффекта. Так, считается, что развитие фатальной острой печеночной недостаточности наблюдается у одного больного из миллиона принимавших нимесулид [22]. Вместе с тем, после того как появилась серия сообщений о развитии таких осложнений приема нимесулида, стала широко обсуждаться проблема безопасности его применения, и в государствах Евросоюза были приняты ограничения к его применению (не более 200 мг/сут на протяжении максимум 15 дней). Длительный опыт применения препарата, накопленные сведения о его высокой эффективности и приемлемой безопасности вновь привлекли внимание к проблеме безопасности применения нимесулида.

Проведенные исследования подтвердили не только эффективность препарата, но и его безопасность. Так, при анализе 9479 случаев острой печеночной недостаточности



было установлено, что в качестве причины ее возникновения применение нимесулида наблюдалось значительно реже, чем других НПВП [23]. В целом опасность его использования оказалась не выше, чем при назначении диклофенака или кетопрофена, и была значительно ниже, чем при применении парацетамола. Кроме того, существенное повышение риска поражения печени вследствие приема нимесулида наблюдается при приеме препарата в суточных дозах, превышающих рекомендованные, и на протяжении чрезмерно длительного периода времени (более 30 сут) [24]. Следует также принимать во внимание, что поражение печени на фоне приема нимесулида не всегда носит характер токсического, но может быть следствием не диагностированных ранее аутоиммунного гепатита [25], метастатического поражения печени [26], некоторых других заболеваний. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что риск гепатотоксического эффекта вследствие приема лекарственных препаратов возрастает в условиях воспалительного процесса, что может быть обусловлено образованием избыточного количества свободных радикалов [27]. Несмотря на то что данные были получены в условиях эксперимента, они могут приниматься во внимание при решении вопроса о назначении препарата. Поражение печени при приеме нимесулида может быть также обусловлено индивидуальными особенностями обмена веществ у конкретного пациента, возможными лекарственными взаимодействиями, в том числе применением других противоболевых препаратов, которые он может принимать без согласования с лечащим врачом [28].

Несомненный интерес представляют сведения о том, что использование нимесулида может не только вызывать (провоцировать) поражение печени, но и предупреждать некоторые его формы. Так, в экспериментальных условиях продемонстрирована способность препарата предупреждать развитие неалкогольной гепатопатии, связанной с ожирением [29]. Показано гепатопротективное действие препарата при экспериментальном ишемически-реперфузионном поражении печени, причем защитный эффект нимесулида носил дозозависимый характер [30].

Материалы публикаций, посвященных экспериментальному изучению механизмов действия нимесулида и результатам его клинического применения, были проанализированы в отчете рабочей группы по нимесулиду (Consensus Report Group on Nimesulide) [19]. Авторы отметили высокую эффективность, сопоставимую с таковой у плацебо или большинства других НПВП, или превышающую ее, при этом скорость наступления противоболевого эффекта при использовании нимесулида значительно выше, чем у большинства других представителей НПВП. Анализ опубликованных на тот момент данных позволил рассматривать безопасность его применения в целом как приемлемую, сопоставимую с таковой у большинства других НПВП, притом, что риск наступления ульцерогенного эффекта у нимесулида оказался незначительным. Полученные результаты позволили констатировать целесообразность и безопасность его применения при широком спектре воспалительных заболеваний, сопровождающихся болевым синдромом.

Опубликованные в том же 2006 г. данные анализа литературы, содержащей информацию о побочных эффектах нимесулида, показали, что его применение характеризуется высокой степенью безопасности [19]. Авторы отметили низкую частоту гастроинтестинальных осложнений при его применении, что, вероятно, связано не только с отсутствием ингибирующего эффекта в отношении ЦОГ-1, но и с подавлением секреции тучными клетками гистамина, снижением выработки соляной кислоты в желудке. Наряду с этим использование нимесулида не сопровождалось возникновением осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, присущих другим селективным ингибиторам ЦОГ-2.

Наконец, в 2016 г. были опубликованы результаты встречи экспертов, которая состоялась в Вене в октябре 2014 г. и была посвящена обсуждению целесообразности применения нимесулида в клинической практике [31]. Специалисты отметили высокую эффективность препарата при купировании разных болевых синдромов (в том числе обусловленного первичной дисменореей), а также несомненно положительное соотношение положительного эффекта и возможных рисков при лечении пациентов с острым болевым синдромом. Заключение было вынесено на основании полученных за последние годы результатов эпидемиологических исследований, а также накопленного опыта клинического применения препарата.

Итоги положительных результатов проведенных клинических исследований нимесулида, большой практический опыт применения явились основанием для его широкого использования во врачебной практике, вследствие чего препарат рекомендуется в странах Евросоюза, многих государствах Центральной и Южной Америки, Азии. Результаты телефонного анкетирования, проведенного в девяти странах Евросоюза (опрошены 1 277 врачей общей практики, назначающих нимесулид, проанализированы результаты его назначения 31 719 пациентам), показали, что подавляющее большинство специалистов (90%) назначают препарат строго с учетом имеющихся рисков развития побочных эффектов, на протяжении предусмотренного инструкцией срока и суточной дозы 200 мг [32]. Длительность применения варьировала от 4,5 сут в Италии до 13,6 сут в Чехии, что не превышало предусмотренных 15 сут. Выполнение рекомендаций по применению нимесулида обеспечило его широкое и безопасное использование в первую очередь у пациентов, которые страдают хроническими заболеваниями, сопровождающимися обострениями болевого синдрома. В целом, несмотря на некоторые различия в частоте применения нимесулида в разных странах, присутствия его в региональных рекомендациях, особенностях сбора и анализа информации о нежелательных побочных эффектах, препарат широко применяется для купирования болевых синдромов различной этиологии [33].

Таким образом, приведенные данные позволяют рассматривать нимесулид (Найз) в качестве эффективного и безопасного противоболевого препарата у пациентов с болевыми синдромами, в частности ПБ, возникающими вследствие дегенеративных поражений позвоночника и периартикулярных мягких тканей. Своевременное и правильное установление диагноза, проведение курса терапии в адекватные сроки и при помощи соответствующих доз препарата способны обеспечить максимальную эффективность и безопасность лечения.

Литература/References

1. Alotti N, BodЧ E, Gombocz K et al. Management of postoperative inflammatory response and pain with nimesulide after cardiac surgery. Orv Hetil 2003; 144 (48): 2353–7.
2. Binning A. Nimesulide in the treatment of postoperative pain: a double-blind, comparative study in patients undergoing arthroscopic knee surgery. Clin J Pain 2007; 23 (7): 565–70.
3. Omololu B, Alonge T, Ogunlade S, Aduroja O. Double blind clinical trial comparing the safety and efficacy of nimesulide (100 mg) and diclofenac in osteoarthrosis of the hip and knee joints. West Afr J Med 2005; 24 (2): 128–33.
4. Pohjolainen T, Jekunen A, Autio L, Vuorela H. Treatment of acute low back pain with the COX-2-selective anti-inflammatory drug nimesulide: results of a randomized, double-blind comparative trial versus ibuprofen. Spine 2000; 25 (12): 1579–85.
5. Ilic K, Sefik-Bukilica M, Jankovic S, Vujasinovic-Stupar N. Efficacy and safety of two generic copies of nimesulide in patients with low back pain or knee osteoarthritis. Reumatismo 2009; 61 (1): 27–33.
6. Шихкеримов Р.К. Применение нимесулида у пациентов с поясничной болью. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2016; 116 (5): 28–32. / Shikhkerimov R.K. Primenenie nimesulida u patsientov s poiasnichnoi bol'iu. Zhurn. nevrologii i psikhiatrii im. S.S.Korsakova. 2016; 116 (5): 28–32. [in Russian]

7. Figueiras A, Estany-Gestal A, Aguirre C et al. EMPHOGEN group. *CYP2C9* variants as a risk modifier of NSAID-related gastrointestinal bleeding: a case-control study. Pharmacogenet Genomics 2016; 26 (2): 66–73.
8. Nagata N, Niikura R, Yamada A et al. Acute Middle Gastrointestinal Bleeding Risk Associated with NSAIDs, Antithrombotic Drugs, and PPIs: A Multicenter Case-Control Study. PLoS One 2016; 11 (3): e0151332; doi: 10.1371/journal.pone.0151332
9. Aminoshariae A, Kulild JC, Donaldson M. Short-term use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and adverse effects: An updated systematic review. J Am Dent Assoc 2016; 147 (2): 98–110; doi: 10.1016/j.adaj.2015.07.020
10. Vanderstraeten G, Lejeune TM, Piessevaux H et al. Gastrointestinal risk assessment in patients requiring non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis: The GIRANO study. J Rehabil Med 2016. Epub ahead of print; doi: 10.2340/16501977-2119
11. Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Братыгина Е.А., Аширова Т.Б. Оценка частоты развития побочных эффектов при длительном применении нимесулида 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 pobochnykh effektov pri dlitel'nom primenenii nimesulida v real'noi klinicheskoi praktike. RMZh. 2009; 17 (21): 1466–72. [in Russian]
12. 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.
13. Rafaniello C, Ferrajolo C, Sullo M et al. Risk of gastrointestinal complications associated to NSAIDs, low-dose aspirin and their combinations: Results of a pharmacovigilance reporting system. Pharmacol Res 2016; 104: 108–14.
14. Grosser T, Fries S, Fitzgerald G. Biological basis for the cardiovascular consequences of Cox 2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. J Clin Invest 2006; 116: 4–15.
15. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. PLoS Med 2011; 8 (9): e1001098; doi: 10.1371/journal.pmed.1001098
16. Olsen A, Fosbнl E, Lindhardsen J et al. Long-Term Cardiovascular Risk of NSAID Use According to Time Passed After First-Time Myocardial Infarction: A Nationwide Cohort Study. Circulation 2012; 126 (16): 1955–63.
17. Lapi F, Piccinni C, Simonetti M et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of cerebrovascular events in patients with osteoarthritis: a nested case-control study. Intern Emerg Med 2016; 11 (1): 49–59.
18. Rainsford K. Members of the Consensus Report Group on Nimesulide. Nimesulide – a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus. Curr Med Res Opin 2006; 22 (6): 1161–70.
19. Rainsford K. Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclo-oxygenase-2 NSAID, nimesulide. Inflammopharmacology 2006; 14 (3–4): 120–37.
20. Agbndez J, Lucena M, MartTnez C et al. Assessment of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced hepatotoxicity. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2011; 7 (7): 817–28.
21. Anelli M, Scioscia C, Grattagliano I, Lapadula G. Old and new antirheumatic drugs and the risk of hepatotoxicity. Ther Drug Monit 2012; 34 (6): 622–8.
22. Bessone F. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: What is the actual risk of liver damage? World J Gastroenterol 2010; 16 (45): 5651–61.
23. Gulmez S, Larrey D, Pageaux G 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.
24. Donati M, Conforti A, Lenti M et al. Risk of acute and serious liver injury associated to nimesulide and other NSAIDs: data from drug-induced liver injury case-control study in Italy. Br J Clin Pharmacol 2016; 82 (1): 238–48.
25. MagalhJes R, Fonseca M, BrandJlo I, Caridade S. Autoimmune hepatitis unmasked by nimesulide. BMJ Case Rep 2016; 2016. pii: bcr2015212884.
26. Bernardes S, Nogueira A, Moreira E et al. Nimesulide-induced fatal acute liver failure in an elderly woman with metastatic biliary adenocarcinoma. A case report. Sao Paulo Med J 2015; 133 (4). http://dx.doi.org/10.1590/1516-3180.2013.7550003
27. Maruf A, O'Brien P. Inflammation-Enhanced Drug-Induced Liver Injury. Free Radic Biol Med 2014; 75 (Suppl. 1): S40.
28. Schmeltzer P, Kosinski A, Kleiner DE et al. Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN). Liver injury from nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the United States. Liver Int 2016; 36 (4): 603–9.
29. Tsujimoto S, Kishina M, Koda M, Yamamoto Y. Nimesulide, a cyclooxygenase-2 selective inhibitor, suppresses obesity-related non-alcoholic fatty liver disease and hepatic insulin resistance through the regulation of peroxisome proliferator-activated receptor g. Int J Mol Med 2016; doi: 10.3892/ijmm.2016.2674. [Epub ahead of print]
30. Demiryilmaz I, Turan M, Kisaoglu A et al. Protective effect of nimesulide against hepatic ischemia/reperfusion injury in rats: effects on oxidant/antioxidants, DNA mutation and COX-1/COX-2 levels. Pharmacol Rep 2014; 66 (4): 647–52.
31. Kress HG, Baltov A, Basi ski A et al. Acute pain: a multifaceted challenge – the role of nimesulide. Curr Med Res Opin 2016; 32 (1): 23–36.
32. Franchi S, Heiman F, Visentin E, Sacerdote P. Survey on appropriateness of use of nimesulide in nine European countries. Drug Healthc Patient Saf 2015; 7: 51–5.
33. Kshirsagar NA, Bachhav SS. Nimesulide controversy: a comparison of EU and Indian scenario. Int J Risk Saf Med 2013; 25 (4): 239–46.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Камчатнов Павел Рудольфович – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии и нейрохирургии с курсом фак-та усовершенствования врачей лечебного фак-та ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова.
E-mail: pavkam7@gmail.com

Казаков Алексей Юрьевич - д-р мед. наук, проф. каф. неврологии и нейрохирургии с курсом фак-та усовершенствования врачей лечебного фак-та ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова.

Чугунов Александр Вильмирович - канд. мед. наук, доц. каф. неврологии и нейрохирургии с курсом фак-та усовершенствования врачей лечебного фак-та ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова.

Острая боль в нижней части спины и шее

О.В.Котова✉

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

Острая боль в нижней части спины и шее является распространенной причиной получения медицинской помощи. Затраты, связанные с этой патологией, представляют серьезную финансовую нагрузку на общество в развитых странах. Стабильность позвоночника обеспечивается за счет связок и мышц спины и живота. Некоторые авторы выделяют так называемую механическую боль в нижней части спины, которая связана с нарушением биомеханики позвоночника, является костно-мышечной болью и не связана с компрессией нерва или серьезным заболеванием позвоночника. Распространенность такой боли выше у молодых и активных взрослых. Наиболее распространенным типом боли в шее является неспецифическая («механическая», аксиальная) боль. Часто точную причину или происхождение ее определить не представляется возможным. Для купирования острой боли в спине и шее наиболее широкое применение получили нестероидные противовоспалительные препараты. Из этой группы препаратов выделяется кеторолак (Кеторол), обезболивающий эффект которого в дозе 30 мг, введенного внутримышечно, сопоставим с эффектом 10 12 мг морфина или 50 мг меперидина. Ограничение сроков лечения способно надежно повысить безопасность терапии кеторолаком.
Ключевые слова: острая боль в нижней части спины, боль в шее, нестероидные противовоспалительные препараты, кеторолак.
✉ol_kotova@mail.ru
Для цитирования: Котова О.В. Острая боль в нижней части спины и шее. Consilium Medicum. 2016; 18 (9):

Acute pain in the lower back and neck

O.V.Kotova✉

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

Acute pain in the lower back and the neck is a common reason for medical care. The costs associated with this disease, pose a serious financial burden on society in the developed countries. spine stability is ensured by ligaments and muscles of the back and abdomen. Some authors identify the so-called mechanical pain in the lower back, which is associated with the violation of the biomechanics of the spine, it is a musculoskeletal pain and is not associated with nerve compression or serious spine disease. The prevalence of such pain is higher in young and active adults. The most common type of neck pain is nonspecific ("mechanical", axial) pain. Often the exact cause or origin of it can not be evaluated. For relief of acute pain in the back and neck most widely used non-steroidal anti-inflammatory drugs. From this group of drugs ketorolac (Ketorol) is often selected, with its analgesic effect at a dose of 30 mg, to be administered intramuscularly, is comparable to the effect of 10–12 mg of morphine or 50 mg of meperidine. Limiting the duration of treatment is able to reliably increase the safety of ketorolac therapy.
Key words: acute pain in the lower back, neck pain, non-steroidal anti-inflammatory drugs, ketorolac.
✉ol_kotova@mail.ru
For citation: Kotova O.V. Acute pain in the lower back and neck. Consilium Medicum. 2016; 18 (9):

Острая боль в нижней части спины (БНС) и шее является распространенной причиной получения медицинской помощи.

Затраты, связанные с БНС, представляют серьезную финансовую нагрузку на общество в развитых странах [1].

В Финляндии в 2013 г. заболевания позвоночника повлекли за собой колоссальные расходы на пособия по болезни было потрачено около 118 млн евро, и потерю дней трудоспособности они составили приблизительно 787 дней [2]. БНС является довольно распространенным явлением уже среди подростков [3].

Причины и факторы риска БНС

Распространенность БНС увеличивается с возрастом [4, 5]. Большинство причин БНС это проблемы опорно-двигательного аппарата так называемого доброкачественного характера, в зарубежной литературе чаще всего ее называют неспецифической БНС, причина ее может лежать в мышечном аппарате или других мягких тканях [6], в частности, к такому типу боли относится односторонняя боль в пояснице, возникшая внезапно при физической нагрузке. Более 99% случаев БНС попадает в эту категорию [7]. Около 60 80% населения в промышленно развитых странах, таких как США, страны Европы, Индия, страдают от БНС, и это вторая по распространенности проблема со здоровьем после головной боли [8].

Стабильность позвоночника обеспечивается за счет связок и мышц спины и живота. Некоторые авторы выделяют так называемую механическую БНС (МБНС), которая связана с нарушением биомеханики позвоночника, является костно-мышечной болью и не связана с компрессией нерва или серьезным заболеванием позвоночника. Распространенность такой боли выше у молодых и активных взрослых [9]. Причинами МБНС, как правило, являются острые травмы, но такая боль может возникнуть и вследствие так называемых кумулятивных травм [10]. Тяжесть острого травматического события колеблется в широких пределах: от резкого поворота в пояснице до травмы, полученной в результате ДТП. МБНС вследствие кумулятивных травм, возникает чаще всего на рабочем месте. Систематические обзоры отмечают значимость малоподвижного образа жизни, который определяется длительными статическими нагрузками в течение длительных периодов на работе и во время отдыха (в положении сидя) и является фактором риска для МБНС [11].

БНС, как правило, самоограничивающая, при этом почти 90% случаев разрешается в течение 6 12 нед. Тем не менее риск повторного эпизода очень высок 84%. Факторы риска рецидива включают общую слабость, чрезмерную утомляемость, отсутствие восстановления многораздельной мышцы спины и атрофию мышц [12, 13], что не способствует сегментарной стабильности.

Слабость мышц брюшного пресса является важным фактором риска для БНС [14]. Укрепление этих мышц заметно улучшает состояние при МБНС и снижает функциональную инвалидизацию [15]. Таким образом, упражнения для восстановления оптимальной функции мышц спины и брюшного пресса являются общим аспектом современной стратегии реабилитации.

Боль в шее является также частой причиной обращения пациента к врачу, снижения качества жизни человека [16]. В общей популяции показатель распространенности боли в шее за 12 мес колеблется от 4,8 до 79,5% (в среднем 25,8%) [17]. Течение заболевания может быть различным, но большинство пациентов полностью избавляются от беспокоящих симптомов болезни, так как она чаще всего не связана с серьезной патологией, в 5 10% случаев боль в шее становиться хронической [18]. Пациентов с хроническими проблемами в шее беспокоят боль, тугоподвижность и ограниченный диапазон движений в шейном отделе позвоночника, что вызывается напряжением мышц, окружающих шею, а также наличие спаек, что приводит к снижению биоме-

ханической функции шеи и является причиной хронической боли в шее [19].

Наиболее распространенным типом боли является неспецифическая («механическая», аксиальная) боль в шее. Часто точную причину или происхождение боли определить не представляется возможным. Она может быть следствием незначительных деформаций и растяжения связок шеи. Боль может быть спровоцирована неловким движением, локальным переохлаждением, длительным вынужденным положением головы, с перенапряжением шейных мышц и блокированием фасеточных суставов, что часто является следствием повседневной деятельности пациента.

Мышечно-скелетные нарушения являются наиболее распространенными причинами долгосрочной нетрудоспособности и инвалидизации в ряде промышленно развитых стран [20]. Распространенность боли в шее среди офисных работников выше, чем среди населения в целом. Во всем мире распространенность боли в шее за годовой период среди административных работников составляет от 15 до 34,4%, что связано с факторами риска, связанными с рабочим местом [21]. Связанные с работой скелетно-мышечные нарушения определяются как травмы или нарушения опорно-двигательного аппарата, ассоциированные с факторами риска на рабочем месте Такие нарушения являются серьезной проблемой среди людей, которые проводят много времени за компьютером. Причинная связь длительного использования компьютера и боли в области шеи установлена. И здесь придается значение таким факторам, как неудобная поза на рабочем месте, монотонная работа и эпизоды обострения боли. Считается, что женщины в большей степени подвержены боли в шее, чем у мужчины [22]. В одной из недавних работ было показано, что наиболее значимым фактором риска возникновения скелетно-мышечной боли в шее было использование компьютера в течение более 4 6 ч подряд. Далее следовали такие эргономические показатели рабочего места, как высота экрана и занимаемая поза на рабочем месте [23].

В другой работе было выявлено, что среди трудоспособного населения [24] факторами риска возникновения боли в шее были возраст, скелетно-мышечная боль в прошлом, высокие требования к качеству работы, низкий уровень социальной поддержки на работе, отсутствие гарантии занятости, низкая физическая активность, статическая рабочая поза, сидячая работа, повторяющийся и монотонный характер труда.

Принципы терапии

Эксперты рабочей группы по изучению боли в шее Университета Британской Коламбии (The Neck Pain Task Force NPTF), основываясь на анализе руководств и рекомендаций последних лет, предлагают классифицировать боли в шейном отделе по 4 степеням тяжести [25]: 1 боль в шее без явной патологии шейного отдела, незначительно влияющая на дневную активность; 2 боль в шее без явной патологии, ограничивающая повседневную активность; 3 боль в шее, сопровождающаяся клиникой радикулопатии; 4 боль в шее с признаками тяжелой патологии шейного отдела (травма, опухоли и др.).

Согласно рекомендации NPTF обследование пациентов с 1 или 2-й степенью тяжести может быть ограничено сбором анамнеза, включая скрининг на наличие «красных флажков» серьезной патологии, такой как опухолевый процесс, инфекция, травма, физикальным обследованием, исследованием неврологического статуса (для исключения радикулопатии и миелопатии). Дополнительные методы обследования показаны при подозрении на наличие серьезной патологии (т.е. 3 4-я степень по классификации NPTF), компрессионных синдромов, травм шейного отдела в анамнезе (в том числе так называемых «мягких»), если планируется



проведение мануальной терапии, нейрохирургического вмешательства, при неэффективности лечения.

В отсутствие «серьезной патологии» прогноз в целом благоприятный в большинстве случаев происходит полное восстановление, которое иногда (особенно при радикулопатии) затягивается на несколько недель или месяцев. Лечение должно быть направлено на быстрый регресс боли, предупреждение хронизации болевого синдрома и дальнейших обострений.

Для купирования острой боли в спине и шее наиболее широкое применение получили нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). С этой целью применяются как селективные ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ) 2-го типа, так и неселективные ингибиторы ЦОГ 2 типов. Наряду с НПВП широко применяются миорелаксанты, способные уменьшить или даже устранить избыточное мышечное напряжение (тизанидин, толперизон, баклосан). Одновременное их применение с НПВП позволяет снизить дозировки последних и уменьшить вероятность развития побочных эффектов [26]. При остром эпизоде БНС и боли в шее необходимо выбирать препараты с максимальной обезболивающей активностью.

Из группы НПВП по обезболивающему эффекту выделяется кеторолак (Кеторол). Обезболивающий эффект 30 мг кеторолака, введенного внутримышечно, сопоставим с эффектом 10 12 мг морфина или 50 мг меперидина [27].

Однако неоспоримым преимуществом кеторолака по сравнению с наркотическими анальгетиками является отсутствие влияния на функцию дыхания, седативного и психомоторного действия. По другим данным, кеторолак при внутримышечном введении по эффективности сравним с кодеином, но реже вызывает явления диспепсии [28].

В соответствии с результатами экспериментальных и клинических исследований кеторолак является эффективным ингибитором ЦОГ-1 и ЦОГ-2, регулирующих синтез простагландинов, простациклина и тромбоксана А2 из арахидоновой кислоты. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что кеторолак обладает способностью уменьшать активность активации клеток глии спинного мозга, обеспечивающих болевую чувствительность, в частности за счет ингибирования экспрессии протеазактивируемого рецептора-1 [29]. Авторы исследования установили, что благодаря указанным свойствам препарата его применение значительно уменьшало выраженность аллодинии в том случае, если кеторолак вводился через сутки после нанесения травмы.

Данные исследований

Кеторолак (Кеторол) это НПВП, доступный в парентеральной, таблетированной формах и в виде геля, который обладает мощным обезболивающим потенциалом, а его эффективность хорошо изучена для лечения умеренной и сильной боли во многих клинических ситуациях и подтверждена в ряде исследований [30].

По данным двойного слепого проспективного исследования, у пациентов с выраженной болью в спине эффективность кеторолака была сравнима с эффектами меперидина, а седативное действие и побочные эффекты были менее выражены [31]. В многоцентровом клиническом исследовании оценивали обезболивающее действие кеторолака при боли в спине, и оказалось, что оно сравнимо с эффектами кодеина при значительно меньшем количестве неблагоприятных явлений [32].

Кеторолак характеризуется хорошей переносимостью и низкой частотой побочных эффектов (порядка 3%). Наиболее частыми из них являются диспепсические расстройства. Ограничение сроков лечения способно надежно повысить безопасность терапии [33].

При проведении многоцентрового исследования, включавшего более 20 тыс. пациентов, частота развития острой почечной недостаточности составила 1,1% на фоне терапии кеторолаком. Показано, что риск развития почечной недостаточности невысок при продолжительности лечения кеторолаком менее 5 сут, но нарастает при более продолжительном его использовании [34].

Таким образом, при лечении острой боли в спине и шее кеторолак (Кеторол) не уступает опиоидам по эффективности, превосходит их по безопасности, лучше переносится пациентами и способствует более быстрому восстановлению пациентов и возвращению их к трудовой деятельности.

Литература/References

1. Darlow B, Dean S, Perry M et al. Acute low back pain management in general practice: uncertainty and conflicting certainties. Fam Pract 2014; 31 (6): 723 32. doi: 10.1093/fampra/cmu051.
2. Statistical year book of the social insurance institution 2013. KansanelKkelaitos The Social Insurance Institution of Finland 2015. http://www.kela.fi/documents/10180/1630875/Statistical_Yearbook_of_the_Social_Insurance_Institution_2013.pdf/0578574a-2b93-4ca5-ac0f-650f12d15141.
3. Hakala P, RimpelK A, Salminen JJ, Virtanen SM, RimpelK M. Back, neck, and shoulder pain in Finnish adolescents: national cross sectional surveys. Brit Med J 2002; 325: 743 5. doi: 10.1136/bmj.325.7367.743.
4. Calvo-MuLJoz I, Gomez-Conesa A, Sanchez-Meca J. Prevalence of low back pain in children and adolescents: A meta-analysis. BMC Pediatr 2013; 13: 14. doi: 10.1186/1471-2431-13-14.
5. Taimela S, Kujala UM, Salminen JJ, Viljanen T. The prevalence of low back pain among children and adolescents. A nationwide, cohort-based questionnaire survey in Finland. Spine 1997; 22: 1132 6. doi: 10.1097/00007632-199705150-00013.
6. Lumbago [Internet] Dublin, Ireland: Medmedia Group 2015. Available from: http://www.irishhealth.com/article.html?id=577&ss=Lumbago.
7. Henschke N, Maher CG, Refshauge KM et al. Prevalence of and screening for serious spinal pathology in patients presenting to primary care settings with acute low back pain. Arthritis Rheum 2009; 60: 3072 80.
8. Darvishi E, Maleki A, Giahi O, Akbarzadeh A. Subjective Mental Workload and Its Correlation with Musculoskeletal Disorders in Bank Staff. J Manipulative Physiol Ther 2016. pii: S0161-4754(16)30085-9. doi: 10.1016/j.jmpt.2016.05.003.
9. De Vitta A. Alombalgia e suas relaHbles com o tipo de ocupaHJo com a idade e o sexo. Rev Bras Fisioter 1997; 1: 67 72.
10. Heuch I, Hagen K, Heuch I et al. The impact of body mass index on the prevalence of low back pain: the HUNT study. Spine (Phila Pa 1976) 2010; 35: 764 8.
11. Chen SM, Liu MF, Cook J et al. Sedentary lifestyle as a risk factor for low back pain: a systematic review. Int Arch Occup Environ Health 2009; 82: 797 806.
12. Hides JA, Richardson CA, Jull GA. Multifidus muscle recovery is not automatic after resolution of acute, first-episode low back pain. Spine (Phila Pa 1976) 1996; 21: 2763 9.
13. Hides JA, Stokes MJ, Saide M, Jull GA, Cooper DH. Evidence of lumbar multifidus muscle wasting ipsilateral to symptoms in patients with acute/subacute low back pain. Spine (Phila Pa 1976) 1994; 19: 165 72.
14. Bayramoglu M, Akman MN, Kilinc S et al. Isokinetic measurement of trunk muscle strength in women with chronic low-back pain. Am J Phys Med Rehabil 2001; 80: 650 5.
15. Liddle SD, Baxter GD, Gracey JH. Exercise and chronic low back pain: what works? Pain 2004; 107: 176 90.
16. Котова О.В., Акарачкова Е.С. Боль в шее: распространенность, факторы возникновения, возможности терапии. Фарматека. 2014; 9: 45 9. / Kotova O.V., Akarachkova E.S. Bol' v shee: rasprostranennost', faktory vozniknoveniia, vozmozhnosti terapii. Farmateka. 2014; 9: 45 9. [in Russian]
17. Hoy DG, Protani M, De R, Buchbinder R. The epidemiology of neck pain. Best Pract Res Clin Rheumatol 2010; 24: 783 92. doi: 10.1016/j.berh.2011.01.019.
18. Pool JJ, Ostelo RW, Knol D et al. Are psychological factors prognostic indicators of outcome in patients with sub-acute neck pain? Man Ther 2010; 15: 111 6. doi: 10.1016/j.math.2009.08.001.
19. Barnsley L, Lord S, Bogduk N. Comparative local anaesthetic blocks in the diagnosis of cervical zygapophysial joint. Pain 1993; 55: 99 106.
20. CIIItO P, van der Velde G et al. Bone and Joint Decade 2000 2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. The burden and determinants of neck pain in workers: Results of the bone and joint decade 2000 2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. Spine (Phila Pa 1976) 2008; 33 (Suppl.): S60 74.
21. De Loose V, Burnotte F, Cagnie B et al. Prevalence and risk factors of neck painin military office workers. Mil Med 2008; 173: 474 9.
22. AriCns GA, van Mechelen W, Bongers PM et al. Physical risk factors for neck pain. Scand J Work Environ Health 2000; 26: 7 19.
23. Darivemula SB, Goswami K et al. Work-related Neck Pain Among Desk Job Workers of Tertiary Care Hospital in New Delhi, India: Burdenand Determinants. Indian J Community Med 2016; 41 (1): 50 4. doi: 10.4103/0970-0218.170967.
24. CIIItO P, Cassidy JD, Carroll LJ, Kristman V. The annual incidence and course of neck pain in the general population: a population-based cohort study. Pain 2004; 112 (3): 267 73.
25. Guzman J, Haldeman S, Carroll LJ et al. Bone and Joint Decade 2000 2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders Clinical practice implications of the Bone and Joint Decade 2000 2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders: from concepts and findings to recommendations. Spine (Phila Pa 1976) 2008; 15 (33); Suppl. 4: S199 213.
26. Котова О.В., Акарачкова Е.С. Острые болевые синдромы в неврологической практике. Эффективная фармакотерапия. 2014; с. 40 5. / Kotova O.V., Akarachkova E.S. Ostrye bolevye sindromy v nevrologicheskoi praktike. Effektivnaia farmakoterapiia. 2014; s. 40 5. [in Russian]
27. Henschke N, Maher CG, Refshauge KM et al. Prognosis in patients with recent onset low back pain in Australian primary care: inception cohort study. BMJ 2008; 337: a171.
28. Van Tulder M, Becker A, Bekkering T et al. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. Eur Spine J 2006; 15 (2): 169 91.
29. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for the aspiei-like drugs. Nature 1971; 231: 235 9.
30. POrez-Urizar J, Granados-Soto V et al. Analgesic efficacy and bioavailability of ketorolac in postoperative pain: a probability analysis. Arch Med Res 2000; 31 (2): 191 6.
31. Veenema KR, Leahey N, Schneider S. Ketorolac versus meperidine: ED treatment of severe musculoskeletal low back pain. Am J Emerg Med 2000; 18 (4): 404 7.
32. Innes GD, Croskerry P. Ketorolac versus acetaminophen-codeine in the emergency department treatment of acute low back pain. J Emerg Med 1998; 16 (4): 549 56.
33. Bjarnason I. Gastrointestinal safety of NSAIDs and over the counter analgesics. Int J Clin Pract 2013; 178 (Suppl.): 37 42.
34. Feldman HI, Kinman JL, Berlin JA et al. Parenteral ketorolac: the risk for acute renal failure. Ann Intern Med 1997; 126 (3): 193 9.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Котова Ольга Владимировна — канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: ol_kotova@mail.ru



Уважаемые коллеги!

Межрегиональная общественная организация
«Российское респираторное общество»
приглашает Вас принять участие в работе

XXVI Национального Конгресса по болезням органов дыхания

Конгресс состоится в г. Москва с 18 по 21 октября 2016 г.

Организаторы конгресса Российское респираторное общество
Министерство здравоохранения Российской Федерации
(План научно-практических мероприятий Министерства здравоохранения Российской Федерации на 2016 год)

Место проведения г. Москва, площадь Европы, д. 2
Деловой центр, гостиница «Славянская»

К участию в работе Конгресса приглашаются врачи пульмонологи, фтизиатры, онкологи, педиатры, врачи функциональной диагностики, рентгенологи, организаторы здравоохранения, терапевты, врачи общей практики, торакальные хирурги, преподаватели, ординаторы, аспиранты, интерны, студенты.

Президент конгресса профессор Игнатова Г.Л.

НАУЧНАЯ ПРОГРАММА КОНГРЕССА: Пути совершенствования оказания пульмонологической помощи взрослым и детям от первичного звена до высокотехнологичной медицинской помощи • Эпидемиология заболеваний органов дыхания • Инновации в диагностике, лечении и профилактике заболеваний органов дыхания • Преемственность оказания пульмонологической помощи между педиатрами и врачами взрослой сети • Порядок и стандарты оказания медицинской помощи пациентам с заболеваниями органов дыхания • Клинические рекомендации – ХОБЛ, бронхиальная астма, саркоидоз, тяжелая внебольничная пневмония у взрослых • Орфанные заболевания • Интервенционная пульмонология: бронхоскопия, торакоскопия, криотерапия • Профессиональные заболевания легких • Иммунологические аспекты при инфекционных заболеваниях органов дыхания • Легочная гипертензия • Функциональные методы диагностики: Кардиореспираторные нагрузочные тесты: клинические примеры • Морфология для клиницистов • Рак легких: современные рекомендации по диагностике и лечению • Медицина сна • Образовательные программы в пульмонологии • Формирование здорового образа жизни у граждан Российской Федерации в вопросах респираторного здоровья.

Заявки на участие в научной программе необходимо оформить *(не позднее 25.06.2016 г.)* **через сайт www.spulmo.ru**
Правила оформления заявки размещены на сайте **www.spulmo.ru.** Информация по тел. **8 (495) 940-6331**

ТЕЗИСЫ

Тезисы конгресса принимаются бесплатно. Должны быть высланы через сайт **www.spulmo.ru** не позднее 30 июля 2016 г. *(правила оформления на сайте).*

КОНКУРС МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

В конкурсе могут принять участие аспиранты, врачи и научные сотрудники в возрасте до 35 лет. Для участия в конкурсе необходимо подать Заявку на участие объемом не более 2 страниц текста, состоящую из резюме с указанием работ и информации об авторе, *(фамилия, дата рождения, должность, организация, город, страна, номер телефона и адрес электронной почты для связи с автором)* необходимо до 1 октября 2016 г. прислать по e-mail: **rropulmo@mail.ru** с пометкой: «Конкурс молодых ученых».

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ ВЗНОС

Регистрационный взнос до 1 августа 2016 г. составляет 6500 рублей, после 1 августа – 7500 рублей.

Лица оплатившие, единый регистрационный взнос имеют:

- Участие в мероприятиях XXVI Национального конгресса по болезням органов дыхания;
- Годовую подписку на журналы «Пульмонология», «Атмосфера», «Астма и Аллергия»;
- Получают монографии, подготавливаемые ежегодно ведущими экспертами в области респираторной медицины;
- Имеют доступ к закрытой части сайта www.spulmo.ru;
- Электронный доступ к Европейскому респираторному журналу (ERJ);
- Еженедельную информационную рассылку ERO всем членам РРО;
- ERO предоставит всем членам РРО электронный доступ к журналу European Respiratory Review, Breath (в обоих в настоящий момент открытый доступ) и к монографиям; ERO будет предлагать все свои публикации в печатном виде всем заинтересованным по специальной сниженной цене.

ПО ВОПРОСАМ РЕГИСТРАЦИИ

registration@spulmo.ru
тел. (843) 526-5332, 526-5427, 8 (917) 269-6753

БРОНИРОВАНИЕ НОМЕРОВ

services@spulmo.ru
тел. (843) 526-5332, 526-5427, 8 (917) 269-6753

ВЫСТАВКА

В рамках работы Конгресса состоится выставка лекарственных препаратов, медицинского оборудования, новых технологий, информационно-издательских групп.

Заявки на участие в выставке принимаются до 25 сентября 2016 г.
тел.: (495) 730-5649, 8 (910) 465-1906,
exhibition@spulmo.ru

XIII

www.veinconference.paininfo.ru

Конгресс-парк гостиницы
«Рэдиссон Ройал Москва»
Кутузовский пр-т, 2/1, стр. 6

HOTEL
UKRAINA
MOSCOW

Вейновские чтения

13-я ежегодная конференция
посвященная памяти
академика А. М. Вейна

9–11 февраля 2017

7-й Международный междисциплинарный конгресс
7th International Interdisciplinary Congress



MANAGE PAIN
УПРАВЛЯЙ БОЛЬЮ

M O S C O W

17-19 NOVEMBER НОЯБРЯ 2016 г.

M O C K B A

Конгресс-парк гостиницы «РэдиссонРойал, Москва»
Кутузовский проспект, д. 2/1, стр. 1 (ст. м. «Киевская»)

managepain.ru

Оргкомитет: +7 (499) 264-22-88; info@intermeda.ru

Хроническая боль при заболеваниях опорно-двигательного аппарата: применение антигомотоксических препаратов

А.А.Пилипович✉

ФГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

В статье описываются особенности болевого синдрома при заболеваниях опорно-двигательного аппарата, его патогенез и принципы терапии; рассматривается роль препарата Траумель в терапии данной группы заболеваний, разбирается механизм его действия, обобщены данные клинических исследований эффективности и безопасности применения разных форм препарата Траумель С.
Ключевые слова: заболевания опорно-двигательного аппарата, остеоартроз, остеохондроз, Траумель С.
✉aapilipovich@mail.ru
Для цитирования: Пилипович А.А. Хроническая боль при заболеваниях опорно-двигательного аппарата: применение антигомотоксических препаратов. Consilium Medicum. 2016; 18 (9):

Chronic pain in diseases of the musculoskeletal system: the use of antihomotoxic medications

A.A.Pilipovich✉

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

This article describes the characteristics of pain in diseases of the musculoskeletal system, its pathogenesis and treatment principles; Traumeel is examined as the drug used in the treatment of this group of diseases; its mechanism of action is understood via compiled data from clinical trials efficacy and safety of different forms of Traumeel S.
Key words: diseases of the musculoskeletal system, osteoarthritis, low back pain, Traumeel S.
✉aapilipovich@mail.ru
For citation: Pilipovich A.A. Chronic pain in diseases of the musculoskeletal system: the use of antihomotoxic medications. Consilium Medicum. 2016; 18 (9):

Опорно-двигательный аппарат (ОДА) человека образуют кости скелета, суставы, хрящи, мышцы и связки. Поражение любой из этих структур может грубо нарушать физические возможности человека, следовательно, и его эмоциональное состояние, снижать качество жизни и приводить к инвалидизации. На сегодняшний день заболевания ОДА относятся к числу наиболее распространенных среди населения нашей страны. Жалобы на боли в спине, шее и конечностях составляют подавляющее большинство на приемах у врачей разных специальностей. Только за последние 50 лет распространенность болевых синдромов увеличилась в 2–4 раза, и прогнозируется дальнейший рост заболеваемости, что связано прежде всего с постарением населения и тенденцией к малоподвижному образу жизни [1, 2]. Пожилой возраст является одним из главных факторов риска заболеваний ОДА, однако патология ОДА часто встречается и у молодого населения. Так, болевой синдром ОДА отмечается у 4–15% детей с тенденцией к усилению в подростковом возрасте [3].

Проблема является мультидисциплинарной, поскольку развитие патологии ОДА включает самые разнообразные этиологические и патогенетические аспекты, бороться с которыми необходимо сообща ортопедам и травматологам, ревматологам и неврологам, терапевтам и физиотерапевтам.

Существует множество классификаций заболеваний ОДА. Принято выделять первичные болезни ОДА, обусловленные генетической патологией, и вторичные, возникающие в связи с разнообразными патологическими процессами (метаболические, инфекционные, опухолевые, травматические). По локализации выделяют:

1. Болезни костей – генетически обусловленные (дисплазии), связанные с метаболическими нарушениями (остеопороз, рахит, паратиреоидная остеодистрофия и пр.), инфекционные (остеомиелит) заболевания, опухоли, травмы.
2. Болезни суставов – по этиологии выделяют инфекционные, аутоиммунные, метаболические, дистрофические артриты или артрозы, дефекты развития суставов и опухоли.
3. Болезни мышечно-связочного аппарата – наследственные миопатии (врожденные, прогрессирующие, миотонии и т.д.), нейрогенные (атрофия мышцы после пересечения нерва), метаболические (например, при гипертиреозе), токсические (алкогольная миопатия, вызванная солями тяжелых металлов и т.п.), аутоиммунные (миастения, дерматомиозит, полимиозит), инфекционные, травматические и опухоли мышц.

Однако у большинства разных по этиологии болезней ОДА имеются общие проявления: воспалительные реакции, нарушение функции и боль. Боль – один из наиболее дезадаптирующих симптомов данной группы заболеваний, и, несмотря на большой арсенал лекарственных препаратов и нелекарственных методов, боль трудно и не до конца поддается терапии. Последнее особенно касается хронической боли. Для большинства заболеваний ОДА характерны именно хронические болевые синдромы. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения самыми частыми причинами хронического болевого синдрома ОДА являются боль в пояснице, заболевания околосуставных мягких тканей (латеральный эпикондилит, поражения голеностопного сустава и вращательной манжеты) и остеоартрит [4].

В соответствии с критериями DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders IV – Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам IV издания) болевой синдром считается хроническим, если длится более 6 мес. По данным Международной ассоциации по изучению боли, хроническая боль – это боль, длящаяся не менее 3 мес. Когда и почему острая боль переходит в хроническую – вопрос, не имеющий на сегодняшний день окончательного ответа. Патогенез хронической боли сложен, известно, что хронический болевой синдром практически всегда сочетает в себе несколько типов болей: ноцицептивную, нейропатическую и дисфункциональную [5]. Каждый тип боли имеет свой терапевтиче-

ский подход, и только комплексная терапия и индивидуальный подход могут дать положительный результат.

Ноцицептивная боль (соматогенная, соматическая) возникает вследствие активации болевых рецепторов при травме, воспалении, ишемии, отеке, например при остеоартрозе, артритах, фасеточном синдроме, мышечном спазме. Повреждение периферической ткани запускает сложную цепь реакций, которая начинается с болевых рецепторов и доходит до коры головного мозга. Ноцицептивный тип боли может контролироваться состоянием поврежденного органа, т.е. исчезает при устранении повреждения. Терапевтически он чувствителен к наркотическим анальгетикам.

Нейропатическая боль (нейрогенная) появляется при повреждении или дисфункции нервной системы, а не болевых рецепторов, например, боль при компрессии корешка спинномозгового нерва. Такие боли обычно сопровождаются нарушением чувствительности, вегетативными расстройствами (снижение кровотока, нарушение потоотделения в болевой области), часто вызывают эмоционально-стрессовые нарушения. Возможно возникновение боли в ответ на слабые раздражения, в нормальных условиях не вызывающие боли (аллодиния). Характерны частые пробуждения пациента по ночам от сильной боли. Нейрогенная боль невосприимчива к морфину и другим опиатам в обычных анальгетических дозах, что свидетельствует о различии механизмов нейрогенной и опиоидчувствительной ноцицептивной боли.

Дисфункциональная боль – еще один вид болей, который присутствует в структуре хронического болевого синдрома и про который нельзя забывать при подборе терапии. Эта боль возникает при отсутствии структурного повреждения тканей и активации ноцицепторов, не определяется также органического повреждения нервной системы. Дисфункциональная боль обусловлена изменением функционального состояния церебральных систем, контролирующих возникновение боли. В ее появлении играют роль прежде всего психологические и эмоциональные факторы. Данный тип боли практически всегда присутствует в структуре хронического болевого синдрома.

Лечение и профилактика болевого синдрома при патологии ОДА включают борьбу с острыми приступами боли и поддерживающее, профилактическое лечение в межприступный период. Для купирования острого болевого синдрома рекомендуются:

- иммобилизация в течение нескольких дней (от 2 до 5);
- пероральное и парентеральное введение анальгетиков;
- блокады с новокаином или лидокаином, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и глюкокортикоидами в триггерные точки, фасеточные суставы и т.п.;
- местные обезболивающие средства (пластыри с анальгетиками, мази и гели);
- спазмолитики;
- миорелаксанты.

Абсолютно доказанной является необходимость срочного обезболивания пациента. Чем раньше начато лечение и быстрее достигнут адекватный анальгетический эффект, тем меньше вероятность хронизации боли и лучше общий прогноз.

Применение НПВП для купирования болей в спине и суставах является целесообразным [6], поскольку в основе острых болей чаще всего лежит воспаление. Как известно, эта группа лекарственных средств обладает тремя главными терапевтическими эффектами: анальгетическим, противовоспалительным и жаропонижающим. Действие НПВП основано на снижении синтеза простагландинов из арахидоновой кислоты посредством ингибирования фермента циклооксигеназы (ЦОГ). Неселективные НПВП и ненаркотические анальгетики ингибируют оба вида ЦОГ: ЦОГ-1 (постоянно присутствует во всех тканях) и ЦОГ-2 (синтезируется при воспалении). Блокирование ЦОГ-1 обусловливает основные побочные эффекты НПВП. На первом месте стоит поражение желудочно-кишечного тракта на всем его протяжении (стоматит, эзофагит, гастрит, язва желудка и двенадцатиперстной кишки, энтерит, колит, проктит) с возможностью развития кровотечений. Группа НПВП селективного действия (нимесулид, целекоксиб, вальдекоксиб, мелоксикам) избирательно блокирует ЦОГ-2, поэтому имеет менее выраженные побочные эффекты и является предпочтительной при длительном использовании [7]. Не следует, однако, забывать, что постоянное применение даже селективных НПВП имеет свои недостатки. Наиболее неприятным является повышение риска сосудистых осложнений (усиление гипертонии и сердечно-сосудистой недостаточности), что особенно касается пожилых пациентов с соответствующей сопутствующей патологией [8]. Кроме того, постоянное подавление воспалительного ответа при применении НПВП нарушает механизмы ауторегуляции (эндогенного разрешения воспаления) и является кратковременным и симптоматическим средством. В свою очередь, дисрегуляция воспалительного ответа и микросреды считаются основным механизмом, поддерживающим хроническое неадаптивное воспаление [9, 10].

По мере хронизации боли применение НПВП становится все менее эффективным, поскольку в процессе формирования боли начинают преобладать центральные патофизиологические механизмы. В основе хронической боли лежат более сложные изменения в периферической и центральной нервной системе, такие как периферическая и центральная сенситизация, снижение нисходящих ингибирующих влияний антиноцицептивной системы, требующие иного терапевтического подхода. Длительно существующая боль становится самостоятельным заболеванием, уже не имеющим прямой связи с начальной причиной возникновения. Большую роль в развитии хронических болей играет психогенный компонент. Поэтому при хронических болях длительностью более 3 мес необходима терапия невротических расстройств и центрального компонента боли.

Применение антидепрессантов. Для лечения хронических болевых синдромов препаратами 1-го ряда считаются трициклические антидепрессанты (амитриптилин, имипрамин, нортриптилин, дезипрамин), среди которых наиболее выраженное противоболевое действие имеет неселективный ингибитор обратного захвата серотонина - амитриптилин. К сожалению, его применение связано с целым рядом побочных эффектов (сонливость, неустойчивость, повышение давления, задержка мочи и т.п.) и поэтому не всегда возможно, особенно у пожилых пациентов. Более безопасным считается назначение антидепрессантов с селективным действием из группы ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (например, дулоксетин, венлафаксин).

Антиконвульсанты. Широко используются для нейропатических болей разной этиологии габапентин и прегабалин. Дополнительно могут назначаться анксиолитики, производные фенотиазина (хлорпромазин, флупентиксол и др.) или бензодиазепинов [11]. Определенным противоболевым и нейротропным эффектом обладают высокие дозы витаминов группы В (B_1, B_6, B_{12}), также широко применяемые при хронических болях.

Использование антигомотоксических препаратов в комплексной терапии острого и хронического болевого синдрома воспалительного характера заслуживает отдельного внимания. Данная терапия направлена на укрепление и поддержку внутренних саногенетических механизмов больного путем восстановления ауторегуляторных систем организма. В частности, в основе действия средств данного класса лежит вспомогательная иммуноло-

Таблица. Предполагаемый механизм действия препарата Траумель С [14]	
Снижение острого воспалительного ответа и боли	Ингибирование медиаторов воспаления фактора некроза опухоли a, интерлейкинов 1β, 6, 8
	Стимуляция противовоспалительных субстанций трансформирующего фактора роста b, предотвращающих синтез провоспалительных медиаторов, не нарушая защитные функции иммунных клеток
Восстановление тканей и поддержка клеточных структур	Стимуляция продукции противовоспалительных медиаторов (трансформирующий фактор роста β), которые играют ключевую роль в регенерации структур внеклеточного матрикса
	Ингибирование матриксной металлопротеиназы-13, которая разрушает структуру внеклеточного матрикса
	Активация синтеза глюкозаминогликанов, структурного элемента внеклеточного матрикса
	Ускоренные изменения в тканях, которые устраняют отек и активируют процесс излечения

гическая реакция, заключающаяся в нормализации аутоиммунных процессов посредством регулирования выделения в очаге воспаления про- и противовоспалительных цитокининов [12].

Одним из ярких представителей данной группы является **Траумель С**. Это антигомотоксическое средство, включающее в свой состав довольно большой перечень растительных и минеральных компонентов, которые обусловливают широкий спектр действия препарата (противовоспалительное, аналгезирующее, антиэкссудативное, кровоостанавливающее, регенерирующее и иммуномодулирующее действие). При испытании в тех же условиях отдельных компонентов препарата Траумель С был получен менее выраженный эффект, чем при назначении комплексного препарата, что позволяет предположить синергический эффект применения именно сочетания компонентов препарата [13].

До конца механизм действия Траумель С не изучен, на данный момент результаты исследований in vivo и in vitro показывают, что препарат способен купировать локальное воспаление и боль и восстанавливать пораженные ткани благодаря ряду вне- и внутриклеточных реакций (табл.). Показано, что Траумель С повышает тонус сосудов и сокращает их проницаемость, уменьшая отечность мягких тканей в месте повреждения, стабилизирует реологические показатели крови, быстро и эффективно останавливает кровоизлияния. Важным свойством препарата является способность запускать каскад вспомогательных иммунологических реакций за счет активизации клона Th3-лимфоцитов. Благодаря этому восстанавливается баланс между противо- и провоспалительными цитокинами в очаге воспаления и уменьшаются основные симптомы: отек, боль, покраснение, нарушение функции.

Рекомендацией к применению препарата Траумель С служат дегенеративные и воспалительные процессы опорно-двигательной системы (в частности периартрит, спондилоидит, тендовагинит, эпикондилит, бурсит, миозит и т.п.) и посттравматические состояния (отеки, вывихи, растяжения).

Клинические исследования показывают, что Траумель С особенно эффективен в период обострения воспалительного процесса, присущего дегенеративным заболеваниям ОДА. При этом подчеркивается, что препарат обладает прекрасным профилем переносимости [15] и хорошо сочетается с другими средствами для купирования болевого синдрома. Применение препарата Траумель С с глюкокортикостероидными препаратами или НПВП позволяет добиться снижения их дозировки одновременно с увеличением эффективности комплексного лечения. Препарат является хорошей альтернативой НПВП и других анальгетиков у пациентов с непереносимостью данных препаратов или при наличии желудочно-кишечных заболеваний.

Препарат Траумель С имеет разнообразные формы выпуска (таблетки, капли, гель, раствор для инъекций), что обусловливает возможность как местного, так и перорального и парентерального введения. Раствор для инъекций можно вводить внутримышечно, подкожно, внутрисуставно, внутрикожно, сегментарно (по методу биопунктуры), периартикулярно и в места для акупунктурного лечения.

Эффективность разных форм выпуска Траумель С была продемонстрирована в ряде клинических исследований:

- действие мази Траумель С доказано в двух плацебо-контролируемых [16, 17] и одном крупном (3422 пациента) проспективном исследовании, положительный эффект отмечался у 98% пациентов (рис. 1) с разнообразными заболеваниями ОДА (растяжения, артрозы, гематомы и пр.), переносимость препарата везде оценивалась как хорошая [18];
- эффективность инъекций Траумель С оценивалась по результатам проспективного многоцентрового исследования у 3241 пациента с артрозами (преимущественно гонартрозы и коксартрозы, а также плечелопаточная периартропатия, тендовагиниты, эпикондилиты и пр.) [19], препарат вводился по показаниям внутримышечно, внутривенно, подкожно, интра- или периартикулярно, в 78,6% результаты терапии оказались «хорошими» или «очень хорошими» (рис. 2), с хорошей переносимостью инъекций (19 случаев нежелательных реакций); затем еще 2 исследования подтвердили эффективность инъекционной формы [20, 21];
- эффективность таблетированной формы и капель Траумель С показало крупное проспективое исследование с участием 1359 пациентов с разными нозологиями (травматические повреждения, артрозы, карпальные туннельные синдромы, синдром замороженного плеча, эпикондилиты и бурситы, стилоидиты и ревматические поражения), в 80% случаев результаты терапии оценивались как «хорошие» или «очень хорошие» [22].

Сравнительная оценка эффективности и безопасности терапии инъекционными формами Траумель С и НПВП (преимущественно диклофенак) была проведена в клинических исследованиях у 184 пациентов с диагнозом эпикондилит (106 пациентов в группе препарата Траумель С и 78 – в группе НПВП). Показана примерно одинаковая эффективность обоих препаратов с преимуществом Траумель С по таким параметрам, как уменьшение боли в покое и увеличение подвижности суставов. По оценкам пациентов: результат терапии как «хороший» или «очень хороший» отметили 71% пациентов, получавших Траумель С, и только 44,2% пациентов, получавших инъекции НПВП. Переносимость препарата Траумель С оценивалась пациентами как «очень хорошая» в 87,7% случаев против 44,9% в группе пациентов, принимающих НПВП [23].

Безусловным преимуществом препарата Траумель С перед НПВП являются его хорошая переносимость и безопасность длительного использования, что особенно важно для пациентов с хроническими заболеваниями ОДА. Для таких пациентов препарат обеспечивает безопасную замену НПВП.

Необходимость длительного и не всегда успешного лечения хронических болей можно предотвратить или хотя бы отсрочить, если регулярно заниматься профилактикой дегенеративных изменений.

Препараты из группы SYSADOA (симптом-модифицирующие препараты медленного действия) или хондропротекторы применяются для уменьшения выраженности и предотвращения развития или дальнейшего прогрессирования дегенеративных изменений позвоночника и су-



Траумель С

Натуральный препарат с доказанным противовоспалительным действием

- Комплексный препарат **Траумель С** содержит 12 растительных и 2 минеральных компонента, купирующих воспалительный процесс и болевой синдром, нормализующих кровообращение в месте поражения или травмы, устраняющих отек и восстанавливающих активность затронутых суставных и мышечных структур.
- Препарат обладает доказанным противовоспалительным действием, основанным на регуляции факторов воспаления и сравнимым с действием классических НПВС (диклофенака, селективных ингибиторов ЦОГ-2), при этом отличается лучшим профилем безопасности, что особенно важном для мультиморбидных и пожилых пациентов.
- Четыре формы выпуска препарата **Траумель С** (таблетки, капли для внутреннего применения, мазь и раствор для внутримышечного и околосуставного введения) позволяют варьировать схемы терапии в зависимости от состояния пациентов.
- Препарат показан для терапии воспалительных заболеваний различных органов и тканей, особенно опорно-двигательного аппарата, и посттравматических состояний.



Реклама. Регистрационное удостоверение П №011686/02

-Heel

www.traumeel.com

Рис. 1. Результаты терапии пациентов с заболеваниями ОДА мазью Траумель С [18].

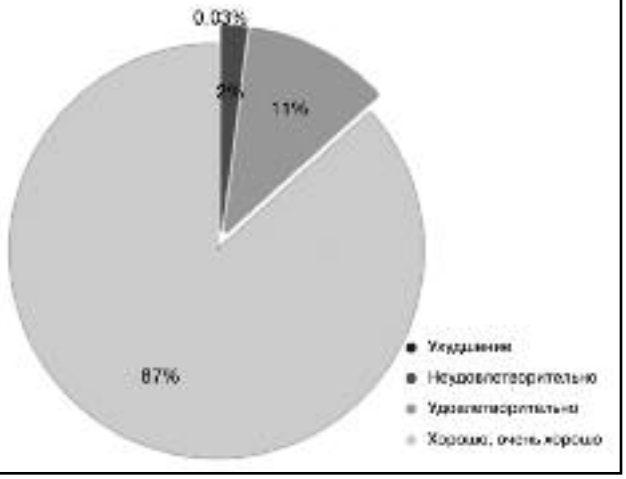
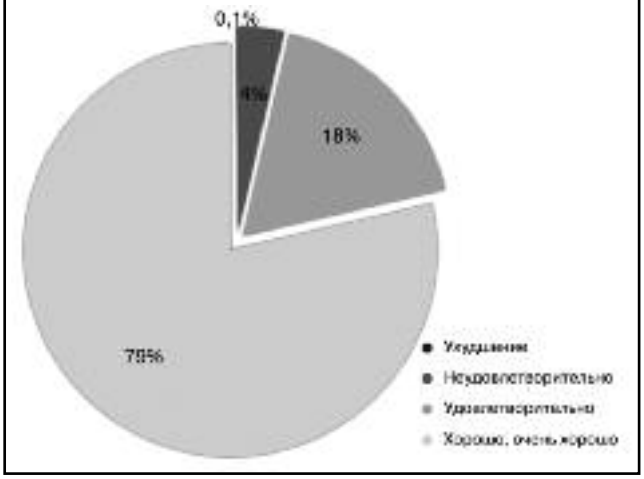


Рис. 2. Результаты терапии пациентов с заболеваниями ОДА инъекциями Траумель С [19].



ставов. Эти биологически активные вещества состоят из компонентов хрящевой ткани (хондроитина сульфата и глюкозамина). Они способны влиять на метаболизм костной и хрящевой ткани и стимулировать ее регенерацию. Препараты данной группы обладают умеренным обезболивающим и противовоспалительным действием и лишены характерных для НПВП побочных эффектов. Механизм их действия основан на угнетении ядерного фактора kB, который стимулирует распад хрящевой ткани в организме. Эффективность и безопасность применения препаратов группы SYSADOA доказана в ряде исследований у пациентов с остеоартрозом и другими воспалительно-дегенеративными заболеваниями [24]. Регулярный длительный прием хондропротекторов позволяет замедлить прогрессирование дегенеративных изменений хрящевой ткани и снизить дозу принимаемых НПВП, избежав тем самым ряда возможных осложнений.

Немедикаментозные методы терапии и профилактики, такие как массаж, физио- и рефлексотерапия, лечебная физкультура, обязательно включаются в комплекс лечебных и профилактических мероприятий при нейродегенеративных изменениях и болевом синдроме в суставах и позвоночнике. Мануальные методы воздействия применяются с осторожностью, особенно у пожилых пациентов. Очень важны своевременное выявление и коррекция неправильной осанки и двигательного стереотипа, тренировка слабых и малорастяжимых мышц и повышение толерантности к физической нагрузке. Неотъемлемой частью лечения являются устранение психоэмоциональных нарушений, правильное питание и здоровый образ жизни.

Литература/References

1. Van Hecke O, Torrance N, Smith BH. Chronic pain epidemiology and its clinical relevance. Br J Anaesth 2013; 1: 13–8.
2. Oren O, Ablin J. Precision medicine: the emerging approach to the chronic pain patient. Int J Clin Rheumtol 2013; 4: 491–9.
3. De Inocencio J. Epidemiology of musculoskeletal pain in primary care. Arch Dis Child 2004; 5: 431–4.
4. Dieppe P. Chronic musculoskeletal pain. BMJ 2013; 346: f3146.
5. Данилов А.Б., Данилов Ал.Б. Управление болью. Биопсихосоциальный подход. Руководство для врачей. М.: АММ ПРЕСС, 2012. / Danilov A.B., Danilov Al.B. Upravlenie bol'iu. Biopsikhosotsial'nyi podkhod. Rukovodstvo dlia vrachei. M.: AMM PRESS, 2012. [in Russian]
6. Воробьева О.В. Боли в спине. РМЖ. 2003; 10: 594–8. / Vorob'eva O.V. Boli v spine. RMZh. 2003; 10: 594–8. [in Russian]
7. Пилипович А.А. Скелетно-мышечные боли: особенности терапии. Новая аптека. 2012; 3 (1): 72–6. / Pilipovich A.A. Skeletno-myshechnye boli: osobennosti terapii. Novaia apteka. 2012; 3 (1): 72–6. [in Russian]
8. Алексеев В.В., Баринов А.Н., Кукушкин М.Л. и др. Боль. Руководство для врачей и студентов. Под ред. Н.Н.Яхно. М.: Мед-Пресс, 2009. / Alekseev V.V., Barinov A.N., Kukushkin M.L. i dr. Bol'. Rukovodstvo dlia vrachei i studentov. Pod red. N.N.Iakhno. M.: Med-Press, 2009. [in Russian]
9. Practice guidelines for chronic pain management: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Chronic Pain Management and the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. Anesthesiology 2010; 4: 810–33.
10. Omoigui S. The biochemical origin of pain – proposing a new law of pain: the origin of all pain is inflammation and the inflammatory response. Part 1 of 3 – a unifying law of pain. Med Hypotheses 2007; 1: 70–82.
11. Алексеев В.В. Лечение люмбоишиалгического синдрома. РМЖ. 2003; 10: 602–5. / Alekseev V.V. Lechenie liumboishialgicheskogo sindroma. RMZh. 2003; 10: 602–5. [in Russian]
12. Хайне Х. Иммунологическая воспалительная реакция, вызванная антигомотоксической терапией воспалительных заболеваний суставов. Биол. медицина. 1999; 1: 5–8. / Khaine Kh. Immunologicheskaia vospalitel'naia reaktsiia, vyzvannaia antigomotoksicheskoi terapiei vospalitel'nykh zabolevanii sustavov. Biol. meditsina. 1999; 1: 5–8. [in Russian]
13. Lussignoli S, Bertani S, Metelmann H, Bellavite PCA. Effect of TraumeelR S, a homeopathic formulation, on blood-induced infl ammation in rats. Complement Ther Med 1999; 4: 225–30.
14. Биорегуляторный подход в терапии болевых синдромов в опорно-двигательном аппарате. Практические аспекты применения комплексных антигоиотоксических препаратов. Biologische Heilmittel Heel GmbH, 2015. / Bioreguliatornyi podkhod v terapii bolevykh sindromov v oporno-dvigatel'nom apparate. Prakticheskie aspekty primeneniia kompleksnykh antigoiotoksicheskikh preparatov. Biologische Heilmittel Heel GmbH, 2015. [in Russian]
15. Plotkin M, Smith A. Biomodulation by osteoarthritis. J Biomed Ther 2008; 2: 4–7.
16. Bohmer D, Metelmann H. Therapierfahrungen mit Traumeel S Salbe. Kontrollierte Doppelblindstudie. Biol Med 1992; 4: 260–8.
17. Zell J, Conner WD, Mau J, Feuerstake G. Behandlung von akyten Sprunggelenksdistorsionen. Doppelblindstudie zum Wirkungsnachweis eines homoopathischen Salbenpraparates. Fortschr Med 1988; 5: 96–100.
18. Zenner S, Mertelmann H. Therapieerfahrungen mit Traumeel S Salbe. Ergebnisse einer multizentrischen Anwendungsbeobachtung an 3422 Patienten. Biol Med 1992; 5: 341–9.
19. Zenner S, Mertelmann H. Einsatzmoglichkeiten von Traumeel S Injektionslosung, Ergebnisse einer mulrizentrischen Anwendungsbeobachtung an 3241 Patienten. Biol Med 1992; 3: 207–16.
20. Mihoc H. Behandlung entzundlicher rheumatischer Erkrankungen mit Traumeel. Biol Med 1986; 1: 3–11.
21. Thiel W. Die Behandlung von Sportverletzungen und Sportschaden mit Traumeel Tnjektionslosung. Biol Med 1986; 4: 163–9.
22. Zenner S, Weiser M. Oral Treatment of Traumatic, Inflammatory and Degenerative Conditions a Homeopathic Remedy. Biologisvhe Nedizin 1996; oct: 211–6.
23. Birnesser H, Oberbaum M, Klein P et al. The homeopathic preparation Trameel S compared with NSAIDS for symptomatic treatment of epicondylitis. J Musculoskeletal Res 2004; 8: 119–28.
24. Шарапова Е.П., Алексеева Л.И. Результаты исследования препарата Хондроксид при остеоартрозе коленных суставов. Consilium Medicum. 2012; 14 (2): 72–6. / Sharapova E.P., Alekseeva L.I. Rezul'taty issledovaniia preparata Khondroksid pri osteoartroze kolennykh sustavov. Consilium Medicum. 2012; 14 (2): 72–6. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Пилипович Анна Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. нервных болезней ИПО ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: aapilipovich@mail.ru

Неврологические проявления алкогольной болезни: роль витаминов группы В в лечении

О.Е.Зиновьева✉, А.Ю.Емельянова

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

Хроническая алкогольная интоксикация приводит к развитию специфических соматических и нервно-психических расстройств, объединенных термином «алкогольная болезнь». В статье рассматриваются клиническая картина и ведущие патогенетические механизмы неврологических проявлений алкогольной болезни, к которым относится и дефицит витаминов группы В, в первую очередь, тиамина. Обсуждается роль комплекса нейротропных витаминов в лечении поражений центральной и периферической нервной системы, обусловленных злоупотреблением алкоголем.
Ключевые слова: хроническая алкогольная интоксикация, алкогольная болезнь, алкогольная полиневропатия, алкогольная миопатия, алкогольная энцефалопатия, нейротропные витамины группы В, тиамин.

✉zinovyevaolga@yandex.ru
Для цитирования: Зиновьева О.Е., Емельянова А.Ю. Неврологические проявления алкогольной болезни: роль витаминов группы В в лечении. Consilium Medicum. 2016; 18 (9):

Neurologic manifestations of alcoholic disease: the role of vitamin B in the treatment

O.E.Zinov'eva✉, A.Yu.Emel'ianova

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

Chronic alcohol intoxication leads to the development of specific somatic and neuropsychiatric disorders, united by the term of alcoholic disease. The article deals with the clinical picture and leading pathogenetic mechanisms of neurological manifestations of alcoholism, which include shortage of B vitamins, especially thiamine. The role of the complex neurotropic vitamins in the treatment of lesions of the central and peripheral nervous system caused by alcohol abuse is also discussed therein.
Key words: chronic alcohol intoxication, alcohol disease, alcoholic polyneuropathy, alcoholic myopathy, alcoholic encephalopathy, neurotropic B vitamins, thiamine.

✉zinovyevaolga@yandex.ru
For citation: Zinoveva O.E., Emelianova A.Yu. Neurologic manifestations of alcoholic disease: the role of vitamin B in the treatment. Consilium Medicum. 2016; 18 (№):

Злоупотребление алкогольными напитками является одной из наиболее значимых социальных и медицинских проблем во всем мире. Отмечается неуклонный рост числа людей, страдающих алкогольной зависимостью. Не вызывает сомнений негативное влияние алкоголя на физическое и психическое здоровье человека и на генофонд человечества в целом. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в нашей стране потребление алкоголя приводит к преждевременной, предотвратимой смерти около 0,5 млн человек ежегодно [1]. Хроническая алкогольная интоксикация лежит в основе развития алкогольной болезни, рассматриваемой как комплекс психических, неврологических и соматических расстройств, связанных с регулярным употреблением алкоголя [2]. Для объективной оценки содержания алкоголя в употребляемых напитках, было введено понятие стандартная доза – количество алкогольного напитка, в котором содержится этанол в количестве, эквивалентном 10 г чистого спирта. Для женщин опасным для здоровья считается потребление более 2–3 доз в день, или 14 доз в неделю, для мужчин – более 3–4 доз в день, или 21 доза в неделю [3]. В настоящее время доказано, что злоупотребление алкогольными напитками приводит к повреждению практически всех жизненно-важных органов и систем организма: печени и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой и нервной системы, эндокринной, дыхательной системы, нарушению репродуктивной функции и психической сферы.

Как острая, так и хроническая алкогольная интоксикация ассоциирована с широким спектром патологических воздействий на центральную (ЦНС) и периферическую нервную систему [4]. Патогенез поражения разных отделов нервной системы при алкогольной интоксикации сложен и еще не окончательно изучен.

Механизмы воздействия алкоголя на нервную систему

Нарушения питания, синдром мальабсорбции и другие поражения ЖКТ, развивающиеся при хронической алкогольной интоксикации, приводят к дефициту многих питательных веществ и, главным образом, витамина B_1 (тиамина). Дефицит тиамина играет одну из ведущих ролей в патогенезе связанных с алкоголем неврологических заболеваний. Этанол и его метаболит ацетальдегид обладают нейротоксическим дозозависимым эффектом на структуры ЦНС и периферической нервной системы [5]. В частности, этанол приводит к снижению синтеза и нарушению нормальной конфигурации (мисфолдинг) белков цитоскелета нервного волокна и замедлению аксонального транспорта. Ацетальдегид способен образовывать комплексы с нормальными белками клетки, превращая их в цитотоксические вещества, которые, в свою очередь, поражают нейроны ЦНС, а также миоциты, гепатоциты, приводя к развитию цирроза печени и миопатии. Предполагается токсическое действие этанола и его метаболитов на нейроны посредством активации рецепторов глутамата в спинном мозге и индуцирования глутаматной нейротоксичности, усиления процессов свободнорадикального перекисного окисления липидов, повышения продукции провоспалительных цитокинов [6, 7].

Воздействие этанола на ЦНС, в том числе формирование алкогольной зависимости, происходит за счет нарушения баланса между тормозными и возбуждающими нейромедиаторами [8]. Алкоголь активизирует тормозные ГАМК-ергические системы; помимо этого, его соединения с биогенными моноаминами (норадреналином, адреналином, серотонином) имеют морфиноподобные свойства, что играет роль в формировании алкогольной зависимости и синдрома отмены [9]. Степень повреждения нервной системы в результате действия ацетальдегида, кроме количества алкоголя и длительности его употребления, определяется еще и генетическими факторами – активностью ферментов алкогольдегидрогеназы и ацетальдегиддегидрогеназы. Прогностически неблагоприятным считается сочетание высокой активности алкогольдегидрогеназы и низкой активности ацетальдегиддегидрогеназы, что ведет к накоплению в тканях ацетальдегида [8].

В патогенезе хронического алкоголизма играют роль и иммунологические расстройства. У лиц, страдающих алкоголизмом, обнаруживаются аутоантитела к нейромедиаторам, которые являются посредниками и модуляторами механизмов развития алкогольной зависимости. Существует обратная корреляция между титром аутоантител и уровнем потребления алкоголя. При благоприятном течении алкогольной болезни, характеризующемся продолжительной (до 4–6 лет) ремиссией после лечения, наиболее часто обнаруживают высокие титры аутоантител к серотонину, глутамату и катехоламинам [10]. С течением времени повышается риск развития неврологических осложнений при наличии сопутствующей патологии печени и других внутренних органов алкогольного генеза.

Осложнения хронической алкогольной интоксикации.

Основными клиническими вариантами алкогольного поражения нервной системы являются: острая алкогольная интоксикация, синдром отмены алкоголя, острая и хроническая алкогольная полиневропатия (АПН) и миопатия, энцефалопатия Гая–Вернике, синдром Корсакова, алкогольная деменция, алкогольная церебеллярная дегенерация, а также более редкие состояния, такие как центральный понтинный миелинолиз, табачно-алкогольная амблиопия, болезнь Маркьяфавы–Биньями, алкогольная миелопатия [8, 10].

Клинические проявления острой алкогольной интоксикации, главным образом, зависят от дозы и концентрации этанола в крови, варьируя от легкого возбуждения, эйфории до нарушений уровня сознания до степени комы при концентрации более 300 мг на 100 мл крови, и возможного летального исхода при концентрации свыше 400 мг на 100 мл крови [8]. Кроме того, на выраженность алкогольной интоксикации влияют качество алкоголя, его индивидуальная переносимость и сопутствующая соматическая патология.

Разные проявления алкогольной зависимости и синдрома отмены являются преимущественно проблемой психиатрии и поэтому не будут подробно рассмотрены в данной статье.

Наиболее частым осложнением хронической алкогольной интоксикации является алкогольное поражение периферической нервной системы, которое отмечается в 5 раз чаще, чем поражение ЦНС [11, 12]. В литературе встречаются противоречивые сведения относительно частоты АПН. Так, по одним данным, клинические признаки поражения периферических нервов отмечаются в 9–35% случаев. В других исследованиях на основании результатов электромиографии (ЭМГ) установлено, что субклиническое поражение периферической нервной системы встречается в 50–67% случаев [11, 13]. F.Behse и F.Buchtall в 1977 г. высказали предположение, что ежедневный прием 100 мл этилового спирта в день (3 л пива или 300 мл крепких спиртных напитков) в течение 3 лет является минимальным объемом алкоголя, достаточным для развития полиневропатии [14].

В настоящее время выделяют две основные формы АПН: хроническую и остро-подострую, которые имеют разные клинические проявления и механизмы развития, но могут сочетаться друг с другом [11].

Хроническая АПН

При хронической АПН ведущим патогенетическим механизмом является прямое токсическое воздействие этанола и его метаболитов, главным образом ацетальдегида, на волокна периферических нервов. Первыми в этих случаях страдают тонкие слабомиелинизированные и немиелинизированные соматические волокна, а также волокна автономной нервной системы. В клинической картине данной формы АПН доминируют сенсорные и автономные расстройства. У большинства пациентов наиболее ранними клиническими проявлениями являются парестезии (ощущения «покалывания», «ползания мурашек»), а также онемение в дистальных отделах ног. Одновременно или несколько позже могут присоединиться чувство «жжения», достаточно часто отмечаются невропатические боли в конечностях, возможно развитие синдрома «беспокойных ног».

Токсическая АПН прогрессирует медленно – в течение нескольких месяцев или лет. Начинаясь с голеней и стоп, симптомы распространяются проксимально на область бедер, нижние отделы туловища, а в более тяжелых случаях – и на верхние конечности. В случаях хронической токсической АПН сенсорный дефект преобладает над моторным, а у 1/2Х пациентов даже при длительном течении заболевания двигательные нарушения отсутствуют. В большинстве случаев отмечается автономная дисфункция, проявляющаяся гипергидрозом ладоней и стоп, трофическими нарушениями, изменениями окраски кожных покровов, отеками, а также ортостатической гипотензией, тахикардией покоя, запорами, гастропарезом [5, 14–16].

Наряду с хронической АПН отмечаются также случаи полиневропатии с острым или подострым развитием симптоматики. В патогенезе данной формы АПН ведущая роль отводится дефициту витамина B_1 (тиамина). В отличие от токсической, при тиамин-дефицитной полиневропатии, как правило, отмечается острое или подострое развитие симптоматики, хотя возможны и случаи медленного прогрессирования – более 1 года. У большинства пациентов вследствие поражения толстых миелинизированных волокон периферических нервов развиваются выраженные нарушения глубокой чувствительности, проявляющиеся синдромом сенситивной атаксии (ощущением «подушки» под ногами, неустойчивостью при ходьбе, усиливающейся при закрывании глаз). Нарушения разных видов чувствительности отмечаются и в дистальных отделах рук. Особенностью тиамин-дефицитной полиневропатии является также раннее развитие и доминирование в клинической картине двигательных нарушений. Слабость мышц конечностей и сенситивная атаксия могут быть выражены значительно, ограничивая способность больных к самостоятельному передвижению. Болевой синдром и автономная дисфункция в этих случаях встречаются реже и выражены значительно меньше, чем при хронической токсической АПН [14–16].

В настоящее время доказано, что у пациентов с хронической алкогольной интоксикацией повышен риск развития туннельных невропатий как следствие компрессии периферических нервов конечностей в узких костно-фиброзных каналах в результате патологического сна в неудобной позе [7, 8].

Основным методом инструментальной диагностики невропатии является ЭМГ, позволяющая количественно оценить функциональное состояние миелиновых оболочек и аксонов периферических нервов. В настоящее время для более точной и ранней диагностики полиневропатии с преимущественным поражением тонких слабомиелинизированных нервных волокон используются дополнительные методы исследования: длиннолатентные вызванные потенциалы на термическую стимуляцию тонких волокон (CHEPS), количественное сенсорное тестирование, биопсия нерва и/или кожи [17].

Алкогольная миопатия

Вторым наиболее частым осложнением хронической алкогольной интоксикации является алкогольная миопатия (АМ), которая в настоящее время рассматривается как самостоятельная нозологическая форма и развивается независимо от других проявлений алкогольной болезни, в том числе АПН, но может с ними сочетаться. Выделяют три основные формы поражения мышечной ткани вследствие

интоксикации этанолом – острую (1–5% больных) и хроническую АМ, а также алкогольную кардиомиопатию (15–35%) [18, 19]. Наиболее распространенным клиническим вариантом алкоголь-индуцированного поражения скелетных мышц является хроническая АМ, которая встречается у 40–60% пациентов, злоупотребляющих алкоголем. Несмотря на распространенность, патогенез хронической АМ изучен недостаточно. Клинически хроническая АМ характеризуется прогрессирующей слабостью и гипотрофией проксимальных групп мышц конечностей, затруднениями при ходьбе. Установлено, что поражение скелетных мышц имеет прогрессирующий характер и при тяжелой хронической АМ даже через 5 лет после отмены алкоголя не происходит регресса клинических и морфологических признаков заболевания [18].

В результате ряда экспериментальных исследований было показано, что морфологической основой хронической АМ является атрофия мышечных волокон при отсутствии признаков фиброза, некроза и воспалительной инфильтрации. Установлено также, что основной причиной атрофии мышечных волокон при хроническом злоупотреблении алкоголем является снижение синтеза белка, в то время как активность протеолиза не меняется или повышается незначительно. Обнаружено, что в случаях хронической АМ происходит снижение синтеза не только основного сократительного белка скелетной мышцы – миозина, но и других белков цитоскелета – актина, десмина, тропонина, а также белков саркомерного цитоскелета – титина и небулина, обеспечивающих условия для взаимодействия актина и миозина [18, 20, 21].

Снижение синтеза белка при АМ обусловлено, главным образом, уменьшением интенсивности трансляционных процессов на рибосомах, а также нарушением процессов его системной регуляции. В экспериментальных исследованиях установлено, что хроническое потребление алкоголя снижает уровень циркулирующего в крови инсулиноподобного фактора роста IGF-I, являющегося важным системным регулятором анаболических процессов в мышце. Обсуждается прямое токсическое воздействие этанола и его основного метаболита – ацетальдегида на сократительные белки скелетных мышц и миокарда, на разные структуры мышечной клетки [19, 22]. Установлено, что при хронической алкогольной интоксикации наблюдается уменьшение количества миоядер, свидетельствующее о снижении регенераторного потенциала мышцы [23, 24].

Диагностика хронической АМ сопряжена с рядом проблем. Во-первых, данная форма АМ не сопровождается повышением уровня креатинфосфокиназы в плазме крови, во-вторых, при проведении ЭМГ не выявляются характерные для первично-мышечного уровня поражения изменения в виде уменьшения параметров потенциалов двигательных единиц (ПДЕ) и увеличения числа полифазных ПДЕ. В качестве «золотого стандарта» диагностики хронической АМ в настоящее время используется биопсия проксимальных мышц конечностей (дельтовидная, четырехглавая мышца бедра) с последующим иммуногистохимическим и морфометрическим исследованием биоптата [18].

Энцефалопатия Гая–Вернике

Поражение ЦНС вследствие острой и хронической алкогольной интоксикации встречается реже (1–10%) и представлено разными проявлениями. Острая энцефалопатия Гая–Вернике – тяжелое состояние, наиболее частой причиной которого является острое отравление алкоголем или длительная тяжелая алкогольная интоксикация, развивающаяся на фоне сопутствующей полиорганной патологии, прежде всего при поражении печени и АПН. Основным этиологическим фактором энцефалопатии Гая–Вернике является дефицит тиамина [10, 25]. Классическая клиническая триада энцефалопатии Гая–Вернике встречается примерно в 30% случаев и представлена глазодвигательными нарушениями (горизонтальный и ротаторный нистагм, парез взора, наружная и внутренняя офтальмоплегия), выраженной туловищной атаксией вплоть до развития синдрома астазии – абазии, а также психическими расстройствами и нарушениями уровня сознания. Отмечаются головная боль, рвота, вестибулярные нарушения, расстройство сознания (вплоть до сопора и комы) и выраженные вегетативные проявления (артериальная гипертензия, ортостатическая гипотензия, гипо- или гипертермия, гипергидроз, тахикардия). Диагноз энцефалопатии Гая–Вернике ввиду сложностей дифференциальной диагностики и отсутствия в большинстве случаев классической клинической картины нередко устанавливается посмертно [26, 27]. Важное диагностическое значение имеет магнитно-резонансная томография головы, выявляющая гиперинтенсивный МР-сигнал на Т2 и FLAIR-изображениях в сосцевидных телах, медиальном таламусе, покрышке среднего мозга и околоводопроводном сером веществе [28].

В клинической картине острой алкогольной энцефалопатии могут доминировать нарушения памяти по типу синдрома Корсакова, для которого характерны антероградная, ретроградная амнезия, а также конфабуляции и псевдореминисценции. Развитию синдрома Корсакова не всегда предшествует эпизод острой алкогольной энцефалопатии Гая–Вернике [10, 27].

Помимо острых состояний, злоупотребление алкоголем приводит к хроническому прогрессирующему повреждению вещества головного мозга. Существует мнение, что любые проявления поражения головного мозга при хронической алкогольной интоксикации целесообразно рассматривать как варианты энцефалопатии Вернике. В пользу данного утверждения свидетельствует тот факт, что, несмотря на прямое токсическое воздействие этанола на нейроны коры головного мозга, большинство других симптомов могут быть следствием дефицита тиамина [8, 29].

Клинически хроническая алкогольная энцефалопатия проявляется многообразной неврологической симптоматикой с развитием психовегетативных и эмоциональных расстройств, таких как тревога и депрессия, нарушений цикла «сон–бодрствование», а также когнитивных расстройств, вплоть до выраженной деменции. Деменция при длительной алкогольной интоксикации носит смешанный характер и является следствием как прямого воздействия продуктов метаболизма этанола на структуры головного мозга, так и результатом нередких черепно-мозговых травм, печеночной энцефалопатии, сопутствующих сосудистых нарушений. Частота эпилептических приступов у пациентов с хроническим алкоголизмом в 3 раза выше, чем в общей популяции. Отмечаются эпилептические припадки в рамках синдрома отмены, парциальные приступы вследствие повторных черепно-мозговых травм, которые у лиц, злоупотребляющих алкоголем, встречаются часто. Алкоголь является причиной от 9 до 25% случаев эпилептического статуса. Хроническая алкогольная интоксикация относится к факторам риска развития паренхиматозных и субарахноидальных кровоизлияний, субдуральных гематом [8, 10, 29].

Многолетнее злоупотребление алкоголем – наиболее распространенная причина приобретенной прогрессирующей дегенерации мозжечка у взрослых. У мужчин данное состояние встречается в 11 раз чаще, чем у женщин. К клиническим проявлениям прогрессирующей мозжечковой атаксии относятся атактическая походка и туловищная атаксия, тогда как верхние конечности поражаются редко, не характерны также нистагм и дизартрия. При морфологическом исследовании выявляется атрофия коры червя и полушарий мозжечка, особенно клеток Пуркинье, а также оливных ядер. Основным этиопатогенетическим фактором прогрессирующей мозжечковой дегенерации при хронической алкогольной интоксикации яв-

ляется дефицит витамина B_1 (тиамина). В большинстве случаев данный клинический синдром развивается в течение нескольких недель или месяцев и в дальнейшем плохо поддается терапии [8, 10].

Принципы терапии

Лечение заболеваний нервной системы, обусловленных злоупотреблением алкоголем, является сложной проблемой, зачастую требующей участия врачей разных специальностей ввиду сочетанного поражения печени, ЖКТ с развитием синдрома мальабсорбции. Основой задачей и залогом успеха терапии является отказ пациента от алкоголя и восстановление полноценного сбалансированного питания. Однако ввиду сложности механизмов патогенеза алкоголь-индуцированного поражения ЦНС и периферической нервной системы только отказа от приема алкоголя и дезинтоксикации недостаточно. Существенное значение приобретает патогенетическая терапия, а также симптоматическое лечение с целью уменьшения выраженности разных симптомов заболевания и улучшения качества жизни пациентов.

Симптоматическая терапия предполагает купирование невропатической боли при АПН, лечение разных проявлений периферической вегетативной недостаточности, синдрома «беспокойных ног», купирование эпилептических приступов, коррекцию психоэмоциональных нарушений. Важное значение имеет также физическая и психологическая реабилитация пациентов.

Учитывая роль активации процессов свободнорадикального перекисного окисления липидов в патогенезе нейротоксического действия этанола, в качестве патогенетической терапии АПН доказали свою эффективность препараты α-липоевой кислоты (АЛК). В экспериментальных исследованиях установлено, что АЛК увеличивает активность эндогенных антиоксидантов (глутатиона, витамина Е), подавляет свободнорадикальное перекисное окисление липидов, повышает активность K^+-Na^+ -АТФ-азы, нормализует соотношение NAD: NADH, улучшает эндоневральный кровоток [30]. Кроме того, получены доказательства прямого детоксикационного воздействия АЛК при этанолобусловленной нейротоксичности in vivo [31].

Достаточно широко используются препараты, обладающие метаболическим действием, а также улучшающие микроциркуляцию, хотя их эффективность не была доказана в контролируемых клинических исследованиях. Обсуждается возможный терапевтический эффект лейцинсодержащих аминокислотных смесей и аминокислот – предшественников глутатиона при лечении хронической АМ [32].

Однако, учитывая ведущую роль дефицита тиамина в развитии большинства клинических форм алкогольного поражения ЦНС и периферических нервов, основу патогенетической терапии составляют витамины группы В. В настоящее время доказано, что снижение концентрации тиамина в крови отмечается у 40–80% лиц с хронической алкогольной интоксикацией [8]. Активная форма тиамина – тиамин дифосфат – необходим для окислительного декарбоксилирования кетокислот, синтеза ацетилхолина, принимает участие в метаболизме углеводов и других видах обмена, в обеспечении аксонального транспорта, определяющего регенерацию нервной ткани. Кроме того, тиамин (витамин B_1) увеличивает внутриклеточные запасы магния, играющего важную роль в энергетических процессах в нервной системе. В результате дефицита витамина B_1 снижается встраивание липидов в миелин, нарушается биосинтез и метаболизм нейромедиаторов, глюкозы, в нейронах образуются зоны с лактат-ацидозом и внутриклеточным накоплением кальция, которые потенцируют нейротоксический эффект алкоголя [33, 34].

Фосфорилированная форма пиридоксина (витамина B_6) служит кофактором более чем к 100 ферментам, принимает участие в синтезе разных медиаторов: катехоламинов, гистамина и γ-аминомасляной кислоты, усиливает действие антиноцицептивных медиаторов (норадреналина и серотонина). Витамин B_{12} участвует в синтезе белковых и липидных структур миелиновой оболочки нервного волокна, производстве метионина, необходим для нормального кроветворения и созревания эритроцитов, в составе коферментов способствует репликации и росту клеток, доказаны его анальгетические свойства [35–37].

В целом витамины группы В и их коферменты участвуют в биохимических процессах, обеспечивающих нормальную функциональную активность структур ЦНС и периферической нервной системы, что позволяет рассматривать их как нейротрофические препараты, применение которых является патогенетически обоснованным как при полидефицитарных состояниях разной этиологии, так и при отсутствии абсолютного дефицита витаминов.

В клинических исследованиях доказана целесообразность использования витаминов группы В у пациентов с хронической алкогольной интоксикацией при наличии полиневропатии независимо от ведущего патогенетического механизма – токсического или дефицитарного, так как в большинстве случаев имеет место сочетание обоих факторов [15, 16].

Необходимо парентеральное введение высоких доз витамина В1 при энцефалопатии Гая–Вернике и синдроме Корсакова, так как отсутствие своевременной адекватной витаминотерапии может привести к летальному исходу, который отмечается в 10–20% случаев [8, 35].

Исследования последних лет создали серьезную теоретическую базу, подтверждающую анальгетический эффект витаминов группы В при ноцицептивной и невропатической боли. В эксперименте с тактильной аллодинией показано, что витамины группы В (тиамин, пиридоксин, цианокобаламин) значительно уменьшают аллодинию, причем наиболее выраженный дозозависимый эффект наблюдался при введении B_1 и B_{12} [38]. Полагают, что анальгетический эффект нейротропных витаминов может быть обусловлен угнетением синтеза и/или блокированием действия воспалительных медиаторов. Установлено также, что комплекс витаминов группы В усиливает действие антиноцицептивных нейромедиаторов – норадреналина и серотонина [39]. Учитывая значительную распространенность невропатической боли у пациентов с АПН, анальгетический эффект витаминов группы В имеет важное терапевтическое значение.

В клинической практике для лечения неврологических проявлений алкогольной болезни наиболее часто используют комбинированные препараты витаминов группы В, содержащие тиамин, пиридоксин и цианокобаламин, так как компоненты, входящие в их состав, потенцируют действие друг друга. Одним из перспективных препаратов витаминов группы В является Нейробион (Германия), который успешно применяется для лечения широкого спектра заболеваний нервной системы более чем в 70 странах мира. Нейробион – комплексный препарат, содержащий комбинацию нейротропных витаминов: тиамина (витамин B_1), цианокобаламина (витамин B_{12}) и пиридоксина (витамин B_6). Важным преимуществом Нейробиона является наличие пероральной (таблетки) и парентеральной (раствор для инъекций) лекарственных форм, что дает возможность эффективно комбинировать относительно кратковременные курсы парентерального введения и длительный пероральный прием лекарственного средства. Другим преимуществом препарата является оптимально сбалансированное соотношение доз его ингредиентов. Одна таблетка Нейробиона содержит тиамин дисульфид (липофильная соль тиамина) – 100 мг, пиридоксин гидрохлорид – 200 мг и цианокобаламин – 240 мкг. Таким образом, Нейробион содержит максимальную по сравнению с аналогичными

Нейробион
А4

лекарственными средствами дозу пиридоксина в сочетании с высокими дозами тиамина и цианокобаламина. Одна ампула препарата Нейробион также содержит 3 витамина группы В: тиамин – 100 мг, пиридоксин – 100 мг и цианокобаламин – 1 мг, что обеспечивает максимальный нейропротективный эффект. Отличительной особенностью раствора для инъекций препарата Нейробион от других витаминных комплексов является отсутствие лидокаина, что делает его более безопасным с точки зрения развития аллергических и кардиотоксических реакций.

Учитывая наличие у большинства пациентов с хронической алкогольной интоксикацией сопутствующих поражений ЖКТ, приводящих к нарушению всасывания, лечение тяжелых форм поражения ЦНС и периферической нервной системы целесообразно начинать с парентерального введения комплекса витаминов группы В. Нейробион назначают глубоко внутримышечно по 3 мл (1 ампула) в течение 9–12 дней. Затем в качестве поддерживающей терапии препарат рекомендуется использовать в таблетированной форме. Стандартным лечебным курсом является прием 1 таблетки 3 раза в сутки на протяжении 1–3 мес в зависимости от тяжести клинических проявлений у конкретного пациента.

В настоящее время доказана клиническая эффективность и безопасность препарата Нейробион в лечении неврологических осложнений хронической алкогольной интоксикации. Комбинированные препараты нейротропных витаминов группы В составляют основу патогенетической терапии большинства неврологических проявлений алкогольной болезни.

Литература/References

1. Евтушенко С.К., Грищенко А.Б.. Алкогольные поражения нервной системы. Междунар. неврологический журн. 2012; 2 (48): 210–4. / Evtushenko S.K., Grishchenko A.B.. Alkogol'nye porazheniia nervnoi sistemy. Mezhdunar. nevrologicheskii zhurn. 2012; 2 (48): 210–4. [in Russian]
2. Пауков В.С., Беляева Н.Ю., Воронина Т.М. Алкоголизм и алкогольная болезнь. Терапевт. архив. 2001; 73 (2): 65–7. / Paukov V.S., Beliaeva N.Iu., Voronina T.M. Alkogolizm i alkogol'naia bolezn'. Terapevt. arkhiv. 2001; 73 (2): 65–7. [in Russian]
3. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ). Международное руководство по мониторингу употребления алкоголя и связанного ущерба. 2000. / Vsemirnaia organizatsiia zdravookhraneniia (VOZ). Mezhdunarodnoe rukovodstvo po monitoringu upotrebleniia alkogolia i sviazannogo ushcherba. 2000. [in Russian]
4. Barclay GA, Barbour J. Adverse physical effects of alcohol misuse. Advances In Psychiatric Treatment 2008; 14: 139–51.
5. Казанцева Ю.В., Зиновьева О.Е. Алкогольная полиневропатия: патогенез, клиника, лечение. Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. 2012; 1: 26–31. / Kazantseva Iu.V., Zinov'eva O.E. Alkogol'naia polinevropatiia: patogenez, klinika, lechenie. Effektivnaia farmakoterapiia. Nevrologiia i psikhiatriia. 2012; 1: 26–31. [in Russian]
6. Guru SC, Shetty KT, Shankar SK. Effect of chronic ethanol ingestion on phosphate content of neurofilament proteins and neurofilament associated protein phosphatase in rat spinal cord. Neurochem Res 1991; 16 (11): 1193–7.
7. Chopra K, Tiwari V. Alcoholic neuropathy: Possible mechanisms and future treatment possibilities. Br J Clin Pharmacol 2012; 73: 348–62.
8. McIntosh C, J Chick J. Alcohol and the nervous system. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004; 75 (Suppl. III): 16–21.
9. Евсеев В.А., Давыдова Т.В., Ветрилэ Л.А. Общность нейроиммунологических механизмов наркомании, алкоголизма, эпилепсии, неврогенных болевых синдромов. Вестн. РАМН. 2006; 7: 38–42. / Evseev V.A., Davydova T.V., Vetrile L.A. Obshchnost' neiroimmunologicheskikh mekhanizmov narkomanii, alkogolizma, epilepsii, nevrogennykh bolevykh sindromov. Vestn. RAMN. 2006; 7: 38–42. [in Russian]
10. Мироненко Т.В., Чумак Е.В., Лозовой Е.В. Неврологические синдромы хронического алкоголизма. Междунар неврологический журн. 2010; 6 (36): 166-73. / Mironenko T.V., Chumak E.V., Lozovoi E.V. Nevrologicheskie sindromy khronicheskogo alkogolizma. Mezhdunar nevrologicheskii zhurn. 2010; 6 (36): 166-73. [in Russian]
11. Ангельчева О.И., Зиновьева О.Е. Вопросы патогенеза и лечения алкогольной полиневропатии. Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. 2005; 3: 73–6. / Angel'cheva O.I., Zinov'eva O.E. Voprosy patogeneza i lecheniia alkogol'noi polinevropatii. Effektivnaia farmakoterapiia. Nevrologiia i psikhiatriia. 2005; 3: 73–6. [in Russian]
12. Vittadini G, Buonocore M, Colli G et al. Alcoholic polyneuropathy: a clinical and epidemiological study. Alcohol Alcohol 2001; 36 (5): 393–400.
13. Kucera P, Balaz M, Varsik P, Kurca E. Pathogenesis of alcoholic neuropathy. Bratisl Lek Listy 2002; 103 (1): 26–9.
14. Behse F, Buchthal F. Alcoholic neuropathy: clinical, electrophysiological, and biopsy findings. Ann Neurol 1977; 2: 95–110.
15. Koike H, Mori K, Misu K et al. Painful alcoholic polyneuropathy with predominant small-fiber loss and normal thiamine status. Neurology 2001; 56 (12): 1727–32.
16. Koike H, Iijima M, Sugiura M et al. Alcoholic neuropathy is clinicopathologically distinct from thiamine-deficiency neuropathy. Ann Neurol 2003; 54 (1): 9–29.
17. Ангельчева О.И., Зиновьева О.Е., Яхно Н.Н. Нервно-мышечные нарушения при хроническом алкоголизме. Учебное пособие. М.: МЕДпресс-Информ, 2009. / Angel'cheva O.I., Zinov'eva O.E., Iakhno N.N. Nervno-myshechnye narusheniia pri khronicheskom alkogolizme. Uchebnoe posobie. M.: MEDpress-Inform, 2009. [in Russian]
18. Зиновьева О.Е., Шенкман Б.С. Алкогольная миопатия. Неврол. журн. 2007; 5: 4–8. / Zinov'eva O.E., Shenkman B.S. Alkogol'naia miopatiia. Nevrol. zhurn. 2007; 5: 4–8. [in Russian]
19. Preedy V.R., Crabb D.W., Farres J., Emery P.W. Alcoholic myopathy and acetaldehyde. Novartis Found Symp. 2007; 285: 158-177.
20. Sharma SC, Ray RC, Banerjee AK, Lakshmanan C. Chronic muscle wasting in alcoholics – a histochemical and biochemical study. Indian J Pathol Microbiol 1990; 33: 244–9.
21. Hunter RJ, Neagoe C, Jarvelainen HA et al. Alcohol affects the skeletal muscle proteins, titin and nebulin in male and female rats. J Nutr 2003; 133: 1154–7.
22. Lang CH, Frost RA. Role of growth hormone, insulin-like growth factor-I, and insulin-like growth factor binding proteins in the catabolic response to injury and infection. Anabolic and catabolic signals. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2002; 5: 271–79.
23. Preedy VR, Adachi J, Ueno Y et al. Alcoholic skeletal muscle myopathy: definitions, features, contribution of neuropathy, impact and diagnosis. Eur J Neurology 2001; 8: 677–87.
24. Sacanella E, Fern3ndez-SolИ J, Cofan M et al. Chronic alcoholic myopathy: diagnostic clues and relationship with other ethanol-related diseases. QJM 1995; 88 (11): 811–7.
25. Day E, Bentham P, Callaghan R et al. Thiamine for Wernicke Korsakoff Syndrome in people at risk from alcohol abuse (Cochrane review). Cochrane Database Syst Rev 1: 2004. CD004033
26. Galvin R, Brathenb G, Ivashynka A et al. A. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. Eur J Neurology 2010; 17: 1408–18.
27. Chick J. Alcohol and the brain. Curr Opin Psychiatry 1997; 10: 205–10.
28. Manzo G, Gennaro A, Cozzolino A et al. MR Imaging Findings in Alcoholic and Nonalcoholic Acute Wernicke's Encephalopathy: A Review. Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International. 2014. Article ID 503596
29. Hillbom M, Pieninkeroinen I, Leone M. Seizures in alcohol-dependent patients. Epidemiology, pathophysiology and management. CNS Drugs 2003; 17:1013–30.
30. Haak E, Usadel KH, Kusterer K et al. Effects of alpha-lipoic acid on microcirculation in patients with peripheral diabetic neuropathy. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2000; 108: 168–74.
31. Бустаманте Д., Лодж Д., Маркоччи Л., Тришлер Г. Метаболизм а-липоевой кислоты в печени при различных формах патологии. Междунар. медицинский журн. 2001; 2: 133–42. / Bustamante D., Lodzh D., Markochchi L., Trishler G. Metabolizm - lipoevoi kisloty v pecheni pri razlichnykh formakh patologii. Mezhdunar. meditsinskii zhurn. 2001; 2: 133–42. [in Russian]
32. Lang CH, Frost RA, Deshpande N et al. Alcohol impairs leucine-mediated phosphorylation of 4E-BP1, S6K1, eIF4G, and mTOR in skeletal muscle. Am J Physiol Endocrinol Metab 2003; 285 (6): 1205–15.
33. Ba A. Metabolic and structural role of thiamine in nervous tissues. Cell Mol Neurobiol 2008; 28: 923–31.
34. McLane JA. Retrograde axonal transport in chronic ethanol-fed and thiamine-deficient rats. Alcohol 1990; 7 (2): 103–6.
35. Луцкий И.С., Лютикова Л.В., Луцкий Е.И. Витамины группы В в неврологической Практике. Междунар. невролог. журн. 2008; 2: 89–93. / Lutskii I.S., Liutikova L.V., Lutskii E.I. Vitaminy gruppy V v nevrologicheskoi Praktike. Mezhdunar. nevrolog. zhurn. 2008; 2: 89–93. [in Russian]
36. Ахмеджанова Л.Т., Солоха О.А., Строков И.А. Витамины группы В в лечении неврологических заболеваний. Рус. мед. журн. 2009; 17 (11): 776–83. / Akhmedzhanova L.T., Solokha O.A., Strokov I.A. Vitaminy gruppy V v lechenii nevrologicheskikh zabolevanii. Rus. med. zhurn. 2009; 17 (11): 776–83. [in Russian]
37. Mooney S, Leuendorf J-E, Hendrickson C, Hellmann H. Vitamin B6: a long known compound of surprising complexity. Molecules 2009; 14 (1): 329–51.
38. Franca DS, Souza AL, Almeida KR et al. B vitamins induce an antinociceptive effect in the acetic acid and formaldehyde models of nociception in mice. Eur J Pharmacol 2001; 421 (3): 157–64.
39. Данилов А.Б. Применение витаминов группы В при болях в спине: новые анальгетики? Рус. мед. журн. 2008; 16: 35–9.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ольга Евгеньевна Зиновьева – д-р мед. наук, проф. каф. нервных болезней и нейрохирургии ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: zinovyevaolga@yandex.ru

Емельянова Анна Юрьевна – врач-невролог клиники нервных болезней ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Психофармакологическая поддержка в ситуации преодоления стресса у больных артериальной гипертонией с тревожными расстройствами

Н.П.Гарганеева✉[1], М.Ф.Белокрылова[1,2], Е.М.Епанчинцева[2]

[1]ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России. 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2;
[2]ФГБНУ НИИ психического здоровья. 634014, Россия, Томск, ул. Алеутская, д. 4

В работе обсуждаются результаты использования анксиолитического препарата Афобазол у больных артериальной гипертонией (АГ), ассоциированной с невротическими, связанными со стрессом расстройствами, среди которых особое место занимают тревожные расстройства. Терапия Афобазолом у 31 пациента с АГ I–II стадии была включена в схему комплексного лечения антигипертензивными препаратами разных классов, которые назначались в виде моно- или комбинированной терапии в адекватных дозах в зависимости от степени АГ (достигнутого уровня артериального давления) и риска сердечно-сосудистых осложнений. Афобазол назначался в дозе 30 мг/сут в течение 4 нед с оценкой эффективности препарата в отношении основных точек его приложения – тревоги, гипотимии, астении. Анксиолитическая активность препарата проявлялась в редукции тревожных расстройств, начиная с 3–5-го дня приема, в течение 1-й недели его применения, что позволило более эффективно использовать антигипертензивную терапию. Лечение Афобазолом в комбинации с антигипертензивной терапией не сопровождается какими-либо побочными эффектами, отмечены хорошая сочетаемость и переносимость антигипертензивных препаратов и Афобазола.
Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертония, тревожные расстройства, Афобазол, психосоциальный стресс.
✉garganeeva@gmail.com
Для цитирования: Гарганеева Н.П., Белокрылова М.Ф., Епанчинцева Е.М. Психофармакологическая поддержка в ситуации преодоления стресса у больных артериальной гипертонией с тревожными расстройствами. Consilium Medicum. 2016; 18 (9):

Psychopharmacological support in a situation to cope with stress in hypertensive patients with anxiety disorders

N.P.Garganeeva✉[1], M.F.Belokrylova[1,2], E.M.Epanchinceva[2]

[1]Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 634050, Russian Federation, Tomsk, Moskovskii trakt, d. 2;
[2]Mental Health Research Institute. 634014, Russian Federation, Tomsk, ul. Aleutskaia, d. 4

The paper discusses the results of the use of anxiolytic Aphobazolum in patients with arterial hypertension (AH) associated with neurotic, stress-related disorders, among which a special place is occupied by anxiety disorders. Aphobazolum therapy was used in 31 patient cases with hypertension stage I–II has been included in the scheme of complex treatment of antihypertensive drugs of different classes, appointed in the form of mono- or combination therapy in adequate doses, depending on the degree of hypertension (blood pressure level achieved) and cardiovascular risk complications. Aphobazolum was administered at a dose of 30 mg/day for 4 weeks with the assessment of the effectiveness against the main points of its applications – alarm, gipotimii, asthenia. The anxiolytic activity of the drug manifested in the reduction of anxiety disorders, ranging from 3–5-day admission, during the 1st week of its application, which allowed to use antihypertensive therapy more efficiently. in combination with antihypertensive therapy aphobazolum treatment is not accompanied by any side effects are marked with good compatibility and portability of antihypertensive drugs and Afobazol
Key words: cardiovascular disease, hypertension, anxiety disorders, Afobazol, psychosocial stress.
✉garganeeva@gmail.com
For citation: Garganeeva N.P., Belokrylova M.F., Epanchinceva E.M. Psychopharmacological support in a situation to cope with stress in hypertensive patients with anxiety disorders. Consilium Medicum. 2016; 18 (9):

Введение

Накопленный научно-практический опыт и мощная доказательная база легли в основу новой стратегии профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) с учетом медицинских, личностно-психологических и социальных характеристик пациента. В Рекомендациях по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике, разработанных экспертами Европейского общества кардиологов, пересмотр 2012 г. (European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice, version 2012), отражены стратегии оценки риска сердечно-сосудистых событий и стратегии профилактических вмешательств по выявлению, контролированию и коррекции не только известных кардиоваскулярных, но и психосоциальных факторов. Наибольшая доказательная база, подтверждающая неблагоприятное влияние психосоциальных факторов на риск развития, течение и прогноз ССЗ по классу (IIA), уровню (B) и степени доказательности по GRADE (сильная), представлена в отношении таких факторов, как психосоциальный стресс на рабочем месте и в семье, депрессия, тревога, агрессия, низкий социально-экономический статус, социальная изоляция, тип личности D. Наряду с общепринятыми программами профилактики и лечения рекомендации предусматривают обоснование прогностической значимости психосоциальных факторов в развитии и прогрессировании кардиоваскулярной патологии, содержат перечень «основных вопросов для оценки психосоциальных факторов риска в клинической практике», а также информацию по использованию психофармакотерапии и психотерапии для коррекции тревоги и депрессии [1].

В своей повседневной работе врачи-терапевты, кардиологи, неврологи и другие интернисты нередко сталкиваются с клиническими случаями, которые сложно объяснить без специальной подготовки, дополнительных знаний, умения интерпретации разнообразных симптомов психической и психологической дезадаптации, наблюдаемых у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) и артериальной гипертонией (АГ). Для интернистов актуальны вопросы взаимоотношений соматической и психической патологии, личностных особенностей, изучение которых раскрывает важнейшую по своей значимости проблему выявления и лечения непсихотических психических расстройств, коррекцию психологических и других психосоциальных факторов при ССЗ. Выраженность психопатологических симптомокомплексов может варьировать в зависимости от клинических проявлений и длительности ИБС и АГ. Психические расстройства отличаются полиморфизмом симптоматики, имеют или самостоятельную динамику, или наслаиваются на клиническую картину,

осложняя течение кардиоваскулярной патологии, что затрудняет дифференциальную диагностику, лечение и профилактику ССЗ [2]. Неблагоприятные последствия влияния психосоциальных факторов взаимосвязаны как с патофизиологическими изменениями сердечно-сосудистой системы, так и со снижением приверженности пациентов лечению и другими поведенческими реакциями [3].

При широком диапазоне психопатологической симптоматики различного генеза, встречающейся у больных ИБС и АГ, наиболее распространенными являются тревожные расстройства. В общей медицине они представлены разнообразным спектром психопатологических состояний, отражающим как клиническую гетерогенность тревожных симптомокомплексов, так и взаимодействие тревоги и соматической патологии, их негативное влияние на течение и исход, прежде всего ССЗ [4, 5]. Распространенность тревожных расстройств в популяции достигает 15–20% [6]. Однако с учетом субсиндромальных форм тревоги, требующих также коррекции в связи с высокой вероятностью прогрессирования и развитием клинически завершенных форм тревоги, этот показатель значительно возрастает. При соматических заболеваниях тревожные расстройства встречаются в 2–3 раза чаще, превышая 60% [7].

Тем не менее, несмотря на достаточно частое выявление клинически значимой тревоги и тревожных расстройств у пациентов с кардиоваскулярными заболеваниями, диапазон исследований в этом направлении ограничен. Работы прошлых лет, как и более поздние, указывают на то, что длительно наблюдаемая фобическая тревога или паническое состояние могут ассоциироваться с риском внезапной коронарной смерти [8, 9]. Тревожные расстройства, в том числе паническое расстройство, осложняют течение ИБС и АГ, увеличивая вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений [10–13]. Высокий уровень тревожности повышает риск развития «мозговых катастроф» [14].

Результаты крупных эпидемиологических исследований доказали, что тревожные расстройства (в частности, паническое расстройство) повышают риск возникновения сердечно-сосудистых событий при отношении рисков 1,7 и 4,2 соответственно [15, 16]. Генерализованная тревога, фобии и панические атаки утяжеляют течение имеющихся ССЗ [17–19]. Данные двух последних метаанализов весьма убедительны в том, что тревога является независимым фактором риска возникновения ИБС (отношение рисков 1,3) и неблагоприятных событий после инфаркта миокарда (отношение шансов 1,5 и 1,7 соответственно) [20, 21].

Сопряженность ССЗ и тревоги является актуальной междисциплинарной проблемой. Выявление тревоги у больных ИБС и АГ, оценка факторов сердечно-сосудистого риска наряду с другими психосоциальными факторами, а также выбор тактики лечения коморбидной патологии свидетельствуют о медико-социальном значении интегративного подхода к исследованиям. Как указано в рекомендациях, в отличие от депрессии, количество клинических исследований, посвященных выявлению и коррекции тревожных расстройств у пациентов с ССЗ с позиции доказательной базы, значительно меньше.

Принципы терапии коморбидных состояний

Высокая распространенность тревожных расстройств разного генеза у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы заставляет интернистов обратить внимание на важность указанного факта, прежде всего в плане оказания им комплексной медикаментозной помощи.

Общие принципы терапии больных, имеющих сочетанную соматическую и психическую патологию, заключаются в присоединении психофармакотерапии к классической схеме лечения ССЗ (ИБС и АГ), а также в проведении психотерапевтической коррекции. Лечение тревожных, депрессивных и других психических расстройств адекватными дозами психотропных препаратов является патогенетически обоснованным.

Разносторонний спектр психотропной активности и эффективности современной психофармакотерапии при разных психических расстройствах находит широкое освещение в литературе. Основная цель психофармакотерапии – редукция психопатологических расстройств, снижение риска ухудшения соматического состояния, улучшение качества жизни и восстановление социального функционирования пациентов.

Фармакотерапия депрессивных и тревожных расстройств у больных с ИБС и АГ в общей медицинской практике включает использование класса антидепрессантов сбалансированного действия, относящихся к препаратам 1-го ряда, а также класса анксиолитиков (транквилизаторов) – лекарственных средств, обладающих способностью устранять состояние беспокойства, тревоги, страха. Название «транквилизаторы» происходит от лат. tranquillo (are) – делать спокойным, безмятежным. В современном определении анксиолитики – «малые» транквилизаторы (от англ. anxiety – тревога, беспокойство), лекарственные психофармакологические средства, способные уменьшать (подавлять) выраженность тревоги, страха, эмоциональной напряженности.

При лечении ССЗ, связанных с лабильностью регуляторных систем организма к воздействию психосоциальных стрессорных факторов, требующих коррекции соматовегетативных, психовегетативных и психопатологических проявлений и реакций у больных с тревожными расстройствами, часто используются анксиолитики.

Основными критериями при выборе психотропных препаратов наряду с терапевтической эффективностью являются безопасность, хорошая переносимость, отсутствие побочных эффектов, минимальный риск нежелательных взаимодействий с антигипертензивными (АГП), антиангинальными, антитромботическими, сосудистыми и другими соматотропными препаратами.

В общей клинической практике, особенно в амбулаторной, для врача-кардиолога, терапевта, врача общей практики, невролога назначение психотропных средств является ответственным шагом в тех случаях, когда пациент продолжает выполнение своей профессиональной деятельности, ведет активный образ жизни. Непростая терапевтическая задача для практикующего врача – выделить из многочисленного арсенала рекомендуемых основных классов психотропных лекарственных средств препараты, использование которых будет оптимальным.

В большинстве случаев, как показывает клинический опыт ведущих специалистов, для купирования тревоги сохраняется возможность ограничиться назначением анксиолитиков (транквилизаторов). Однако применение бензодиазепиновых транквилизаторов в связи с нежелательными эффектами седации, атаксии, миорелаксации, синдрома отмены и привыкания существенно ограничивает их применение в кардиологии, особенно при длительном назначении данных препаратов, что обусловливает предпочтительный выбор для терапии тревожных расстройств небензодиазепиновых анксиолитиков.

В этом аспекте опубликованные работы ряда отечественных авторов по использованию небензодиазепинового анксиолитика Афобазола (Afobazole)[1] в качестве психофармакотерапии тревожных расстройств у пациентов с разными ССЗ свидетельствуют о высокой востребованности данного препарата с очерченным избирательным про-

[1]Афобазол (Afobazole) представляет собой оригинальный селективный анксиолитик отечественного производства, который был разработан и внедрен в клиническую практику под руководством академика РАН С.Б.Середенина на базе НИИ фармакологии им. В.В.Закусова.

тивотревожным действием, без негативного влияния на другие психические функции [7, 22–29]. В течение вот уже 10 лет анксиолитик отечественного производства Афобазол широко используется для лечения тревожных расстройств в общемедицинской практике, что позволяет оказывать дифференцированную медикаментозную помощь пациентам с невротическими расстройствами.

Перспективность использования небензодиазепинового анксиолитика Афобазола заключается в особенностях механизма действия препарата. Противотревожный (анксиолитический) эффект Афобазола[2] обусловлен предотвращением стрессиндуцированного ухудшения связывания в бензодиазепиновом участке ГАМК-рецептора. Это обеспечивается активацией собственного «ремонтного комплекта» нейронов – сигма-рецепторов, расположенных в эндоплазматическом ретикулуме и отвечающих за защиту и восстановление структур и функций нервных клеток при разных видах повреждений. Активация сигма-рецепторов под действием Афобазола приводит к восстановлению структуры наружной мембраны и расположенных на ней рецепторов к ГАМК и восстановлению чувствительности рецепторов к этому медиатору торможения.

Несмотря на большое число публикаций, изучение клинических эффектов Афобазола остается весьма актуальным вопросом в практике терапевта, кардиолога, невролога и других специалистов.

Широкий спектр психических нарушений, возникновение которых возможно у индивида, находящегося в условиях стрессовой ситуации, можно рассматривать как этапы его адаптационной стратегии. Расстройства клинически завершенные, а также проявляющиеся на субсиндромальном уровне, но снижающие качество жизни пациента, требуют своевременной и обоснованной терапии.

Целью данного исследования являлось проспективное изучение динамики невротических, связанных со стрессом расстройств с ведущим тревожным синдромом у пациентов с верифицированным диагнозом АГ I–II стадии, принимающих препарат анксиолитического действия Афобазол.

Рис. 1. «Симптомы-мишени» Афобазола.

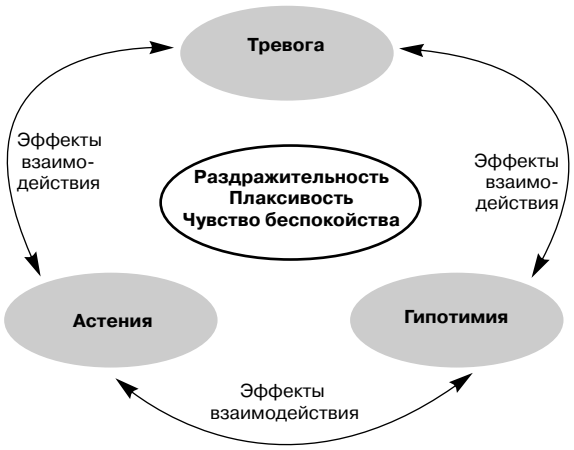
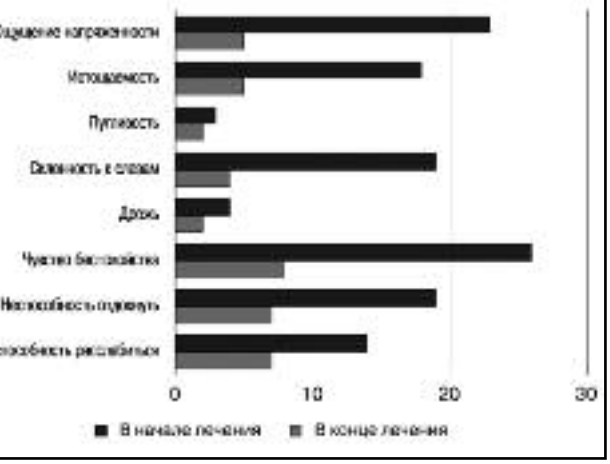


Рис. 2. Частота симптомов (проявлений напряжения) на момент начала и по окончании курса лечения Афобазолом (%).



Материал и методы

В исследовании участвовал 31 пациент (11 мужчин, 20 женщин), обратившийся к психиатру по поводу невротических, связанных со стрессом расстройств. В коморбидном сочетании с АГ I–II стадии диагностировались расстройства адаптации в виде смешанной тревожной и депрессивной реакции (10) либо с преобладанием нарушения других эмоций (7), посттравматическое стрессовое расстройство (2); тревожные расстройства (7), включая генерализованное тревожное расстройство и паническое расстройство; неврастения (5). Средний возраст пациентов – 43,8±5,1 года. Результаты клинико-психопатологического обследования дополнялись показателями шкалы тревоги Гамильтона (Hamilton Anxiety Rating Scale, HARS) для оценки уровня тревоги. Исследование проводилось в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации, с получением информированного согласия пациента на участие в исследовании[3].

Терапия Афобазолом у пациентов с АГ I–II стадии была включена в схему комплексного лечения АГП разных классов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы (антагонисты) рецепторов ангиотензина II, β-адреноблокаторы, антагонисты кальция, диуретики, – которые назначались в виде моно- или комбинированной терапии в адекватных дозах в зависимости от степени АГ (достигнутого уровня артериального давления – АД) и риска сердечно-сосудистых осложнений. Риск сердечно-сосудистых осложнений оценивался как средний у 11 больных АГ, высокий – у 15 и очень высокий – у 5 больных. Эффективность терапии Афобазолом определялась в течение 4-недельного курса приема препарата в дозе 30 мг/сут (по 10 мг 3 раза в день). Целью терапии Афобазолом являлось устранение проявлений тревоги и гипотимии, негативного влияния психологических факторов, провоцирующих прогрессирование соматического заболевания; достижение лучшего комплаенса, необходимого для проведения комплексной терапии и профилактики.

В результате динамического наблюдения за ходом терапии данной группы пациентов были выявлены так называемые «симптомы-мишени» Афобазола (рис. 1), к ним относятся тревога, гипотимия, астения (включая слабость, плаксивость, чувство беспокойства, раздражительность[4]), с учетом основных психических и соматовегетативных симптомов тревоги.

В начале лечения редуцировались астенические проявления (слабость), восстанавливалась работоспособность, но сохранялись агрипнические расстройства.

[2]Афобазол относится к производным 2-меркаптобензилмидазола и не является агонистом бензодиазепиновых рецепторов, оказывает селективное анксиолитическое действие с мягким активирующим компонентом, не сопровождающимся гипноседативным эффектом, а также не обладает типичными для бензодиазепиновых транквилизаторов побочными эффектами.

[3]От каждого пациента было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании с соблюдением добровольности обследования в соответствии Федеральным законом от 21.11.2011 №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

[4]Раздражительность понимается преимущественно как проявление астенических расстройств, а не как особенность личностного радикала.

При этом в динамике через 2–3 нед отчетливо прослеживалось снижение уровня психической и соматической тревоги, а также общего уровня тревоги (по шкале Гамильтона). Наблюдалась значительная редукция отдельных проявлений, в частности тревоги, напряжения, депрессивного настроения и общих соматических симптомов. Суммарный балл по шкале тревоги Гамильтона (психической и соматической тревоги) в общей группе больных, получавших Афобазол, снизился с 19,3±1,3 до 8,4±0,2 (p<0,01).

На фоне приема Афобазола у пациентов значительно уменьшились разные проявления напряжения (рис. 2).

Выраженные проявления тревоги редуцировались к концу 2-й – началу 3-й недели приема препарата, в то время как отдельные респираторные симптомы (в том числе чувство сдавления в груди, вздохи, ощущение нехватки воздуха) значительно уменьшались уже на 2–3-й день приема Афобазола.

Преобладание когнитивного компонента в тревожных переживаниях несколько снижало ожидаемый эффект от приема препарата. Нейровегетативные симптомы исчезали в случаях, когда являлись составляющей симптомокомплекса в рамках астении, и сохраняли большую стойкость при наличии психоэндокринного фона (предменопаузальные состояния, климактерический синдром, нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет типа 2, хронический аутоиммунный тиреоидит), особенно у женщин с АГ II стадии и более высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

Наблюдаемое в начале лечения усиление раздражительности у лиц, в клинической картине которых раздражительность уже присутствовала, устранялось по мере дальнейшего приема препарата при повышении дозы до 60 мг/сут (особенно у мужчин с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений).

Наличие сочетанной с АГ другой соматической патологии (язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, хронического холецистита, метаболического синдрома, сахарного диабета, хронического аутоиммунного тиреоидита) не являлось препятствием для проведения терапии. Побочных действий, затрагивающих указанные органы и системы, выявлено не было.

Проспективное наблюдение в условиях консультативного приема (в течение 6 мес) за пациентами, прошедшими курс лечения Афобазолом, позволило проследить 3 типа клинической динамики психического состояния (рис. 3–5).

У 16 пациентов (51,6% случаев) наблюдалась стойкая ремиссия психопатологического расстройства. Проведенный курс лечения Афобазолом дал стойкий клинический эффект, спустя полгода эти пациенты в фармакотерапии не нуждались. Пациенты с АГ, у которых после завершения курса лечения Афобазолом полностью редуцировались симптомы тревоги, зачастую самостоятельно прекращали прием АГП. Это объясняется тем, что пациенты в большинстве случаев ориентируются не на уровень целевого АД, а на общее состояние.

В 22,6% случаев (7 больных) в динамике на фоне вновь возникших личностно-значимых психотравмирующих ситуаций возобновились тревожные расстройства, гипотимия, соответствующие состоянию нарушения адаптации. Назначение повторного курса лечения Афобозолом (в дозе 30 мг/сут по 1 таблетке 3 раза в день) привело к быстрой редукции астенических и тревожных расстройств в течение первых 2 нед приема препарата (повторный курс лечения – до 7–14 дней). Тревожные расстройства, обусловленные психотравмирующими событиями, ухудшают течение АГ, провоцируют кризовое течение АГ с резким и стойким повышением уровня АД⩾160/100 мм рт. ст., тахикардией, несмотря на прием АГП в прежних дозах, сопровождающейся разнообразными психическими и соматическими симптомами.

Рис. 3. Динамика психопатологических нарушений у пациентов с невротическими, связанными со стрессом расстройствами, прошедших курс лечения Афобазолом (по данным 6-месячного катамнеза).



Примечание. Здесь и на рис. 4, 5 розовым цветом условно обозначено «отсутствие психопатологических нарушений».

Рис. 4. Динамика психопатологических нарушений у пациентов с невротическими, связанными со стрессом расстройствами, прошедших курс лечения Афобазолом (по данным 6-месячного катамнеза).

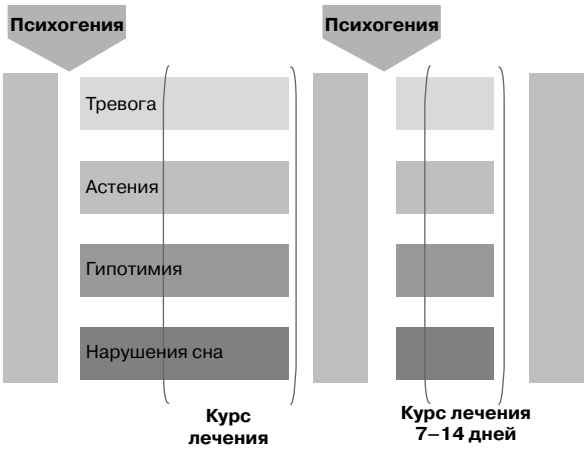
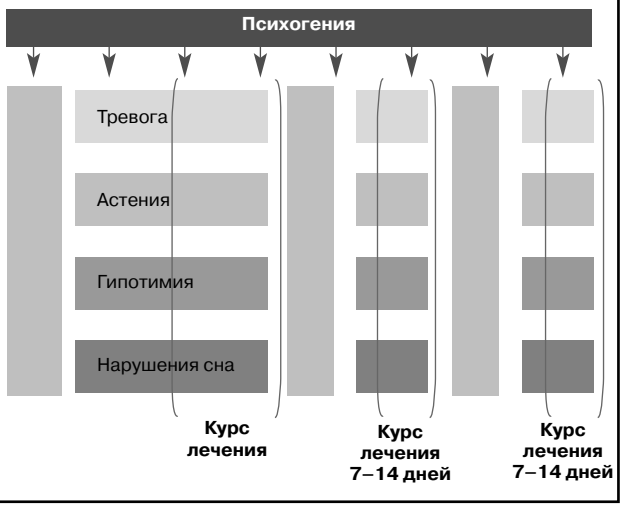


Рис. 5. Динамика психопатологических нарушений у пациентов с невротическими, связанными со стрессом расстройствами, прошедших курс лечения Афобазолом (по данным 6-месячного катамнеза).



В 25,8% случаев (8 человек), когда пациенты после пройденного курса лечения были вынуждены пребывать в условиях хронической психотравмирующей ситуации (психогении семейного, производственного характера), полу-

ОРИГИНАЛЬНЫЙ НЕБЕНЗОДИАЗЕПИНОВЫЙ АНКСИОЛИТИК



Терапевтическое действие Афобазола. Динамика развития эффектов по дням терапии:[1]

к 3-му дню

- ✓ значимое снижение тревожного настроения и напряженности

к 7-му дню

- ✓ значимое снижение вегетативных симптомов, бессонницы
- ✓ уменьшение соматических сенсорных симптомов: звон в ушах, нечеткость зрения, приливы жара и холода, ощущение слабости, покалывания
- ✓ снижение депрессивного настроения
- ✓ восстановление когнитивных функций

к 14-му дню

- ✓ редукция сердечно-сосудистых симптомов: тахикардия, сердцебиение, боль в груди, пульсация в сосудах, частые вздохи
- ✓ снижение соматических мышечных симптомов: боли, подергивания, напряжение, скрипение зубами, срывающийся голос, повышенный мышечный тонус
- ✓ уменьшение желудочно-кишечных симптомов: затрудненное глотание, метеоризм, боль в животе, изжога, чувство переполненного желудка, тошнота, рвота, урчание в животе, диарея, запоры

к 21-му дню

- ✓ снижение жалоб/симптомов со стороны органов дыхания: давление и сжатие в груди, удушье, частые вздохи

1 У пациентов с тревожными расстройствами (ГТР и РА), при оценке по шкале HAMA, по результатам мультицентрового сравнительного рандомизированного исследования Афобазола и МНН диазепам.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Реклама

Рис. 6. Частота симптомов (проявлений тревоги) на момент начала и по окончании курса лечения Афобазолом (%).

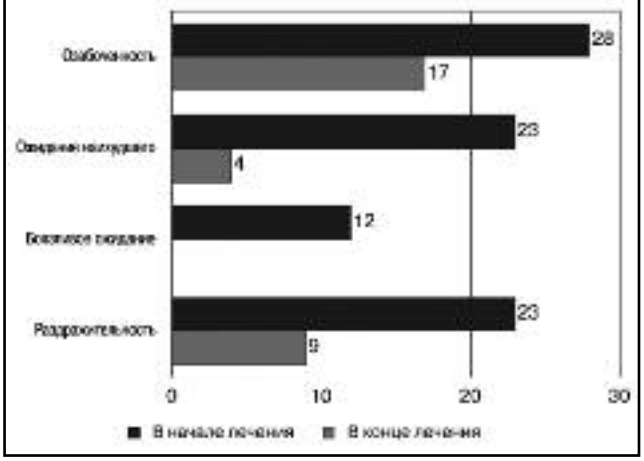


Рис. 7. Частота симптомов (проявлений депрессивного настроения) на момент начала и по окончании курса лечения Афобазолом (%).

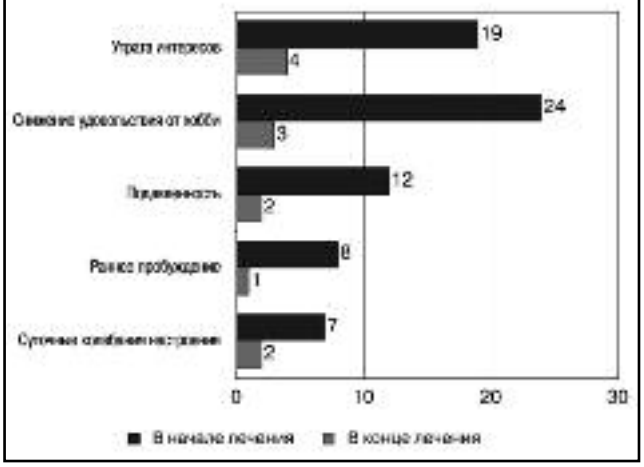
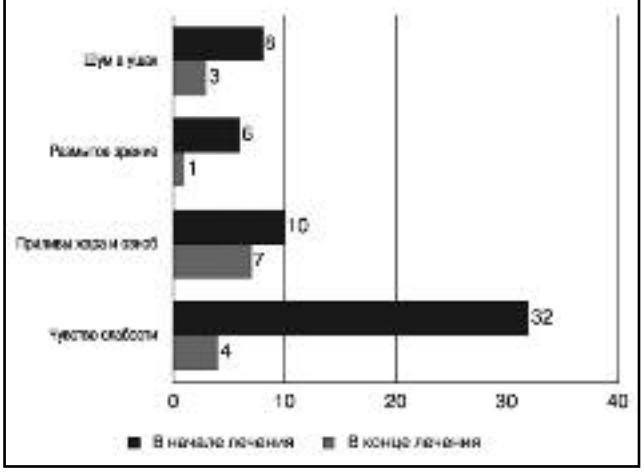


Рис. 8. Частота общих соматических симптомов на момент начала и по окончании курса лечения Афобазолом (%).



ченный эффект после лечения Афобазолом сохранялся до 7–14 дней, после чего на фоне актуализации психогении возобновилась психопатологическая симптоматика (без утяжеления ее по сравнению с предшествующим состоянием), квалифицируемая в рамках «расстройства адаптации». Повторный курс лечения Афобазолом (до 30 мг/сут на 7–14 дней) позволил достичь редукции симптоматики (тревоги, гипотимии) и восстановления стабильного психического состояния больных. В дальнейшем в условиях хронической психотравмирующей ситуации в зависимости от актуализации психопатологических проявлений

Рис. 9. Динамика уровня офисного АД и частоты сердечных сокращений на фоне комплексной терапии.

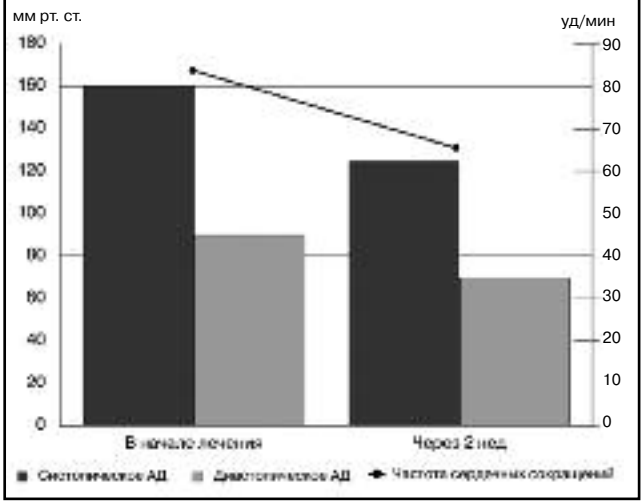
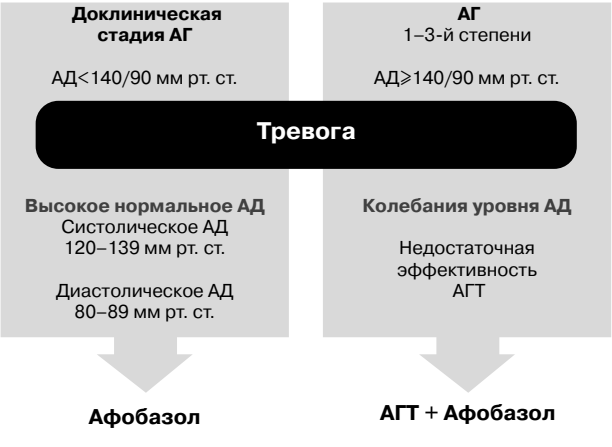


Рис. 10. Алгоритм назначения Афобазола при тревожных расстройствах у больных АГ.



Афобазол назначался курсами 7–14 дней не чаще 1 раза в 2–3 мес. У этих пациентов АГ отличалась более тяжелым течением с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Противотревожная терапия Афобазолом усиливала эффект антигипертензивной терапии (АГТ) и способствовала редукции тревоги и достижению уровня целевого АД.

Таким образом, Афобазол в дозе 30 мг/сут, оказывая противотревожное действие, проявляющееся в редукции психоэмоциональных, нейровегетативных и соматических проявлений тревоги, способствовал и редукции астенической симптоматики, что в целом восстанавливало функционирование больных АГ, ассоциированной с невротическими расстройствами. На рис. 6–8 показано уменьшение симптомов тревоги и депрессивного настроения.

Редукция тревоги происходит начиная с 3–5-го дня приема препарата и достигает субъективно значимого результата через 10–14 дней.

Прием Афобазола позволяет уменьшить проявления гипотимии, однако при наличии агрипнических расстройств необходимо дополнительное назначение препаратов-гипнотиков. При назначении Афобазола лицам с возбудимым личностным радикалом целесообразно использование суточной дозы не менее 30–60 мг.

На момент обращения к психиатру 26 пациентов получали АГП разных классов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы (антагонисты) рецепторов ангиотензина II, β-адреноблокаторы, антагонисты кальция, диуретики, назначенные терапевтом ранее в виде

моно- или комбинированной терапии в дозах в зависимости от степени АГ и риска сердечно-сосудистых осложнений. Пять пациентов не принимали АГП, так как не контролировали уровень АД и «не считали себя гипертониками».

На фоне перенесенного психосоциального стресса и связанного с ним развития тревожных расстройств течение АГ у пациентов осложнялось проявлением нестабильности уровня АД, учащением кризовых состояний, усилением сердечно-сосудистого риска. Прогрессирование АГ требует коррекции ранее назначенной АГТ в сторону ее усиления. Однако терапия коморбидных состояний заключается в одновременном назначении пациентам как АГП в адекватных дозах, так и психотропных средств. При тревожных расстройствах у больных АГ достижение целевого уровня АД наблюдалось при использовании комплексной терапии АГП в адекватных дозах и Афобазолом. Включение в схему АГТ препарата Афобазола показало, что при этом одновременно с редукцией симптомов тревоги отмечены снижение уровня офисного АД и более быстрое достижение целевого уровня АД (рис. 9).

Терапия Афобазолом усиливает антигипертензивный эффект АГП. Отмечена хорошая переносимость Афобазола у больных АГ на фоне АГТ. У пациентов при высоком нормальном уровне АД редукция тревоги, направленная на снижение симпатической активности нервной системы, способствует нормализации уровня АД без АГТ (рис. 10).

Заключение

Обобщая полученные данные, следует отметить, что анксиолитическая активность Афобазола проявляется рядом клинических эффектов, включающих редукцию астенических и тревожных проявлений, способствует улучшению функционирования пациентов с невротическими расстройствами.

Снижение уровня тревоги происходит в течение 1-й недели приема препарата начиная с 3–5-го дня и достигает субъективно значимого результата к концу 2-й недели лечения.

Терапия Афобазолом при невротических расстройствах у пациентов с АГ повышает эффективность АГТ, что проявляется не только в редукции симптомов тревоги и астении, но и в стойком снижении уровня офисного АД до целевых значений.

При психопатологических расстройствах (тревоге, гипотимии, астении) субсиндромального уровня либо в рамках психоадаптационных и психодезадаптационных реакций Афобазол может быть назначен короткими курсами (5–7–10 дней). Стойкость полученного терапевтического эффекта после проведенного курса лечения невротических, связанных со стрессом расстройств Афобазолом наблюдается в условиях благоприятной социально-психологической адаптации пациента в микро- и макросоциуме и может снижаться в случаях хронической психогении. Целесообразно назначение повторных курсов лечения Афобазолом продолжительностью 7–14 дней с частотой 1 раз в 2–3 мес при актуализации психопатологических расстройств у пациентов, пребывающих в условиях хронического стресса.

Тревожные расстройства, обусловленные психотравмирующими событиями, провоцируют кризовое течение АГ, сопровождающееся разнообразными психическими и соматическими симптомами, резким и стойким повышением уровня АД, тахикардией. За счет выраженной симпатической активности тревожные расстройства, несмотря на прием АГП, повышают риск сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ, что требует усиления АГТ и дополнительной коррекции психопатологичеких расстройств.

Лечение Афобазолом в комбинации с АГТ не сопровождается какими-либо побочными эффектами. Во всех случаях отмечены хорошая сочетаемость и переносимость АГП и Афобазола.

Использование препарата анксиолитического действия расширяет возможности дифференцированной комплексной терапии АГ, ассоциированной с тревожными расстройствами, и позволяет рассматривать Афобазол в качестве эффективного и безопасного средства для устранения психопатологических симптомов тревоги у кардиологических пациентов. Включение Афобазола в схему АГТ способствует оптимизации лечебной тактики при АГ, что соответствует современным рекомендациям по профилактике ССЗ в клинической практике.

Литература/References

1. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике. Рекомендации Европейского общества кардиологов (пересмотр 2012 г.). Рос. кардиол. журн. 2012; 4 (96. Прил. 2): 1–84. / Profilaktika serdechno-sosudistykh zabolevanii v klinicheskoi praktike. Rekomendatsii Evropeiskogo obshchestva kardiologov (peresmotr 2012 g.). Ros. kardiol. zhurn. 2012; 4 (96. Pril. 2): 1–84. [in Russian].
2. Гарганеева Н.П., Белокрылова М.Ф. Основные симптомокомплексы и условия формирования невротических и аффективных расстройств у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Сиб. мед. журн. 2009; 24 (4. Вып. 2): 11. / Garganeeva N.P., Belokrylova M.F. Osnovnye simptomokompleksy i usloviia formirovaniia nevroticheskikh i affektivnykh rasstroistv u bol'nykh serdechno-sosudistymi zabolevaniiami. Sib. med. zhurn. 2009; 24 (4. Vyp. 2): 11. [in Russian]
3. Rozanski A, Blumenthal JA, Davidson KW et al. The epidemiology, pathophysiology and management of psychosocial risk factors in cardiac practice: the emerging field of behavioral cardiology. J Am Coll Cardiol 2005; 45: 637–51.
4. Смулевич А.Б., Сыркин А.Л., Дробижев М.Ю., Иванов С.В. Психокардиология. М.: Медицинское информационное агентство, 2005. / Smulevich A.B., Syrkin A.L., Drobizhev M.Iu., Ivanov S.V. Psikhokardiologiia. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2005. [in Russian]
5. Смулевич А/Б. Психические расстройства в клинической практике. Под ред. А.Б.Смулевича. М.: МЕДпресс-информ, 2011. / Smulevich A/B. Psikhicheskie rasstroistva v klinicheskoi praktike. Pod red. A.B.Smulevicha. M.: MEDpress-inform, 2011. [in Russian]
6. Аведисова А.С., Ахапкин Р.В. Эффективность и переносимость терапии афобазолом (результаты открытой мультицентровой натуралистической программы). Рус. мед. журн. 2006; 14 (4): 18–23. / Avedisova A.S., Akhapkin R.V. Effektivnost' i perenosimost' terapii afobazolom (rezul'taty otkrytoi mul'titsentrovoi naturalisticheskoi programmy). Rus. med. zhurn. 2006; 14 (4): 18–23. [in Russian]
7. Иванов С.В. Тревожные расстройства в общей медицине (клиника, фармакотерапия). Психиатрия и психофармакотерпия (Журнал им. П.Б.Ганнушкина). 2013; 15 (4. Экстравыпуск): 15–9. / Ivanov S.V. Trevozhnye rasstroistva v obshchei meditsine (klinika, farmakoterapiia). Psychiatry and Psychopharmacotherapy (P.B.Gannushkin Journal). 2013; 15 (4. Ekstravypusk): 15–9. [in Russian]
8. Kawachi I, Colditz GA, Ascherio A et al. Prospective study of phobic anxiety and risk of coronary heart disease in men. Circulation 1994; 89: 1992–7.
9. Todaro JF, Shen BJ, Raffa SD et al. Prevalence of anxiety disorder in men and women with established coronary heart disease. J Cardiohulm Rehabil Prev 2007; 27 (2): 86–91.
10. Гарганеева Н.П. Паническое расстройство в клинической картине ишемической болезни сердца. Клин. медицина. 2002; 80 (8): 29–33. / Garganeeva N.P. Panicheskoe rasstroistvo v klinicheskoi kartine ishemicheskoi bolezni serdtsa. Klin. meditsina. 2002; 80 (8): 29–33. [in Russian]
11. Eaker ED, Sullivan LM, Kelly-Hayes M et al. Tension and anxiety and the prediction of the 10-year incidence of coronary heart disease, atrial fibrillation, and total mortality: The Framingham Offspring Study. Psychosom Med 2005; 67: 692–6.
12. Mansour VM, Wilkinson DJ, Jennings GL et al. Panic disorder: coronary spasm as a basis for cardiac risk? Med J Aust 1998; 168 (8): 390–2.
13. Moser DK, Dracup K. Is anxiety early after myocardial infarction associated with subsequent ischemic and arrhythmic events? Psychosom Med 1996; 58: 395–401.
14. Штарик С.Ю., Петрова М.М., Гарганеева НП. «Психическое здоровье» большого города. Психические расстройства в общей медицине. 2010; 2: 12–6. / Shtarik S.Iu., Petrova M.M., Garganeeva NP. «Psikhicheskoe zdorov'e» bol'shogo goroda. Mental Disorders in General Medicine. 2010; 2: 12–6. [in Russian]
15. Smoller JW, Pollack MH, Wassertheil-Smoller S et al. Panic attacks and risk of incident cardiovascular events among postmenopausal women in the Women's Health Initiative Observational Study. Arch Gen Psychiatry 2007; 64: 1153–60.
16. Chen YH, Tsai SY, Lee HC, Lin HC. Increased risk of acute myocardial infarction for patients with panic disorder: a nationwide population-based study. Psychosom Med 2009; 71: 798–804.

17. Frasure-Smith N, Lesperance F. Depression and anxiety as predictors of 2-year cardiac events in patients with stable coronary artery disease. Arch Gen Psychiatry 2008; 65: 62–71.
18. Shibeshi WA, Young-Xu Y, Blatt CM. Anxiety worsens prognosis in patients with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2007; 49: 2021–7.
19. Szekely A, Balog P, Benko E et al. Anxiety predicts mortality and morbidity after coronary artery and valve surgery – a 4-year follow-up study. Psychosom Med 2007; 69: 625–31.
20. Roest AM, Martens EJ, de Jonge P, Denollet J. Anxiety and risk of incident coronary heart disease: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2010; 56: 38–46.
21. Roest AM, Martens EJ, Denollet J, de Jonge P. Prognostic association of anxiety post myocardial infarction with mortality and new cardiac events: a meta-analysis. Psychosom Med 2010; 72: 563–9.
22. Смулевич А.Б., Андрющенко А.В., Романов Д.В. Психофармакотерапия тревожных расстройств пограничного уровня (сравнительное исследование анксиолитического эффекта афобазола и оксазепама у больных с расстройствами адаптации и генерализованным тревожным расстройством). Рус. мед. журн. 2006; 14 (4): 2–6. / Smulevich A.B., Andriushchenko A.V., Romanov D.V. Psikhofarmakoterapiia trevozhnykh rasstroistv pogranichnogo urovnia (sravnitel'noe issledovanie anksioliticheskogo effekta afobazola i oksazepama u bol'nykh s rasstroistvami adaptatsii i generalizovannym trevozhnym rasstroistvom). Rus. med. zhurn. 2006; 14 (4): 2–6. [in Russian]
23. Семке В.Я., Белокрылова М.Ф., Епанчинцева Е.М., Гарганеева Н.П. Исследование эффективности афобазола: динамика тревожных расстройств на фоне терапии и через 6 месяцев после завершения курса лечения. Сиб. вестн. психиатрии и наркологии. 2007; 3 (46): 77–80. / Semke V.Ia., Belokrylova M.F., Epanchintseva E.M., Garganeeva N.P. Issledovanie effektivnosti afobazola: dinamika trevozhnykh rasstroistv na fone terapii i cherez 6 mesiatsev posle zaversheniia kursa lecheniia. Sib. vestn. psikhiatrii i narkologii. 2007; 3 (46): 77–80. [in Russian]
24. Булдакова Н.Г. Психофармакотерапия в кардиологии. Рус. мед. журн. 2006; 14 (10): 743–6. / Buldakova N.G. Psikhofarmakoterapiia v kardiologii. Rus. med. zhurn. 2006; 14 (10): 743–6. [in Russian]
25. Ибатов А.Д. Влияние тревожных расстройств на течение ишемической болезни сердца. Рус. мед. журн. 2007; 15 (20): 1–4. / Ibatov A.D. Vliianie trevozhnykh rasstroistv na techenie ishemicheskoi bolezni serdtsa. Rus. med. zhurn. 2007; 15 (20): 1–4. [in Russian]
26. Татарский Б.А., Бисерова И.Н. Лечение пароксизмальной формы фибрилляции предсердий: использование анксиолитиков. Справочник поликлинического врача. 2007; 9: 28–32. / Tatarskii B.A., Biserova I.N. Lechenie paroksizmal'noi formy fibrilliatsii predserdii: ispol'zovanie anksiolitikov. Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2007; 9: 28–32. [in Russian]
27. Свищенко Е.П., Гулкевич О.В. Опыт применения препарата Афобазол у пациентов с гипертонической болезнью и тревожными расстройствами (расширенный реферат). Психические расстройства в общей медицине. 2014; 1: 58–62. / Svishchenko E.P., Gulkevich O.V. Opyt primeneniia preparata Afobazol u patsientov s gipertonicheskoi bolezn'iu i trevozhnymi rasstroistvami (rasshirennyi referat). Mental Disorders in General Medicine. 2014; 1: 58–62. [in Russian]
28. Медведев В.Э. Терапия тревожных расстройств у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (опыт применения афобазола). Архивъ внутр. медицины. 2013; 3 (13): 54–60. / Medvedev V.E. Terapiia trevozhnykh rasstroistv u patsientov s serdechno-sosudistymi zabolevaniiami (opyt primeneniia afobazola). Arkhiv" vnutr. meditsiny. 2013; 3 (13): 54–60. [in Russian]
29. Гарганеева Н.П. Новая стратегия многофакторной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с тревожными и депрессивными расстройствами в условиях психосоциального стресса. Рус. мед. журн. 2008; 16 (25): 1704–11. / Garganeeva N.P. Novaia strategiia mnogofaktornoi profilaktiki serdechno-sosudistykh zabolevanii u patsientov s trevozhnymi i depressivnymi rasstroistvami v usloviiakh psikhosotsial'nogo stressa. Rus. med. zhurn. 2008; 16 (25): 1704–11. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гарганеева Наталья Петровна – д-р мед. наук, проф. каф. общей врачебной практики и поликлинической терапии ФГБОУ ВО СибГМУ. E-mail: garganeeva@gmail.com

Белокрылова Маргарита Федоровна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния пограничных состояний ФГБНУ НИИ психического здоровья, проф. каф. психиатрии, наркологии и психотерапии ФГБОУ ВО СибГМУ. E-mail: belmf@yandex.ru

Епанчинцева Елена Макаровна – канд. мед. наук, зав. первым клиническим психиатрическим отд-нием клиники ФГБНУ НИИ психического здоровья. E-mail: elena.r.59@yandex.ru

Главное медицинское управление Управления делами Президента РФ
ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ
ФГБУ "Клиническая больница №1" Управления делами Президента РФ
Российское общество скорой медицинской помощи

СКОРАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПОМОЩЬ И НЕОТЛОЖНАЯ МЕДИЦИНА
в современном многопрофильном стационаре

29 ноября 2016
Москва, Новый Арбат 36

МЕДЗНАНИЯ+
+7 (495) 699 14 65, 699 81 84
www.medQ.ru info@medQ.ru

medQ

Оптимизация приверженности терапии у пациентов с неспецифической болью в спине

М.Н.Дадашева[✉1], Н.Ю.Тараненко[2]

[1]ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1;
[2]Мединцентр, филиал ГлавУпДК при МИД РФ. 117049, Россия, Москва, 4-й Добрынинский пер. д. 4

Боль в спине – распространенная жалоба среди лиц трудоспособного возраста. Для решения этой проблемы необходимо комплексное лечение. С целью купирования боли назначаются нестероидные противовоспалительные препараты, миорелаксанты, витамины группы В. Препаратами выбора являются нестероидные противовоспалительные препараты. Их применение бывает ограничено из-за риска развития побочных симптомов, которые встречаются в среднем в 20–25% случаев, особенно у лиц с коморбидной патологией. Нередко из-за высокого риска осложнений больные самостоятельно прекращают прием нестероидных противовоспалительных препаратов, что снижает эффективность лечения, приводит к хронизации заболевания. Строгое соблюдение всех рекомендаций доктора, или комплаентность – трудная задача. Сложность выполнения всех предписаний доктора обусловлено многими факторами. Целью собственного исследования было изучение комплаенса у пациентов с неспецифической болью в спине, определение факторов оптимизации приверженности терапии нестероидными противовоспалительными препаратами.
Ключевые слова: боль в спине, комплаентность, нестероидные противовоспалительные препараты, декскетопрофена трометамол (Дексалгин).
✉donveles777@inbox.ru
Для цитирования: Дадашева М.Н., Тараненко Н.Ю. Оптимизация приверженности терапии у пациентов с неспецифической болью в спине. Consilium Medicum. 2016; 18 (9):

Optimizing adherence to therapy in patients with non-specific back pain

M.N.Dadasheva[✉1], N.Yu.Taranenko[2]

[1]N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1;
[2]Medincenter branch of GlavUpDK under MFA of Russia Russian Federation, Moscow, 4-i Dobryninskii per. d. 4

Back pain is a common complaint among people of working age. To solve this problem, a comprehensive treatment is necessary. For the purpose of pain relief nonsteroidal anti-inflammatory drugs, muscle relaxants, vitamins of group B are usually appointed. The drugs of choice are non-steroidal anti-inflammatory drugs. Their application is limited due to the risk of adverse symptoms that occur in average 20–25% of cases, particularly in individuals with comorbid pathology. Often, because of the high risk of complications, patients stop taking their self-inflammatory drugs that reduces the effectiveness of treatment, leads to chronic disease. Strict compliance with all recommendations of the doctor, or patient compliance – a difficult task. The complexity of the implementation of all provisions of the doctor due to many factors. The aim of study was to investigate its own compliance in patients with non-specific back pain, determining factors to optimize adherence to therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs.
Key words: back pain, compliance, non-steroidal anti-inflammatory drugs, dexketoprofen trometamol (Dexalgin).
✉donveles777@inbox.ru
For citation: Dadasheva M.N., Taranenko N.Yu. Optimizing adherence to therapy in patients with non-specific back pain. Consilium Medicum. 2016; 18 (9):

Боль в спине является одной из важнейших медико-социальных проблем во всем мире. В настоящее время в результате компьютеризации, технократизации и гиподинамии наблюдается тенденция к омоложению боли в спине особенно среди лиц трудоспособного возраста. По статистике у 15–20% больных имеется высокий риск рецидива и хронизации болевого синдрома, что может приводить к временной или стойкой утрате трудоспособности и инвалидизации. Для решения этой проблемы рекомендуется комплексная терапия. Важнейшей задачей является купирование боли. Патогенетически обоснованным является назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), применение которых бывает затруднено из-за осложнений, отмечающихся в среднем в 20–25% случаев. Это приводит к тому, что больные самостоятельно уменьшают дозу и сроки приема НПВП, значительно снижая качество лечения. С целью повышения эффективности лечения боли в спине важное значение имеет оптимизация приверженности терапии, в том числе к НПВП [1, 2].

Цель исследования – изучить комплаенс у пациентов с неспецифической болью в спине, и определить факторы оптимизации приверженности терапии НПВП.

Согласно существующей классификации выделяют специфическую, неспецифическую и корешковую боль в спине. При первичном обращении пациента необходимо исключить специфические заболевания позвоночника, которые встречаются относительно редко, по статистике в 2% случаев, но могут представлять угрозу для жизни и требовать экстренного вмешательства. Специфические заболевания вызваны опухолевым, травматическим, инфекционным поражением позвоночника, метаболическими или другими заболеваниями. На следующем этапе проводят дифференциальную диагностику между корешковой и скелетно-мышечной неспецифической болью. Корешковая боль наблюдается по данным разных авторов в 4–15% случаев, развивается в результате раздражения, растяжения или компрессии спинального корешка или спинномозгового нерва. При корешковом синдроме отмечается различной интенсивности боль, иррадиирующая от позвоночника к конечности, расстройство чувствительности, нарушение движения, мышечная слабость, изменение тонуса и трофики мышц, снижение или полное отсутствие сухожильных рефлексов [1–3].

Скелетно-мышечная неспецифическая боль, самая распространенная боль в общеврачебной практике, встречается в среднем у 85% пациентов с болью в спине. Термин «неспецифическая» означает, что сложно, в отдельных случаях невозможно, выявить одну, основную причину боли в связи с отсутствием корреляции между данными неврологического осмотра и результатами дополнительных методов обследования. Неспецифическая боль может развиться после провоцирующего фактора самостоятельно, но чаще на фоне дистрофического или дегенеративного процесса в различных структурах позвоночника – в межпозвонковом диске, связках, в фасеточных дугоотростчатых суставах. Ведущими клиническими синдромами являются мышечно-тонический и миофасциальный синдром [1–3].

Мышечно-тонический синдром развивается остро. Провоцирующими факторами могут быть гиподинамия, стресс, травма, большие физические нагрузки, повышенная масса тела, переохлаждение, длительное нахождение в неудобной или фиксированной позе – работа за столом,

Таблица 1. Результаты опроса по приверженности комплексной терапии у пациентов с неспецифической болью в спине

Высокий комплаенс (n=3; 10%)		Низкий комплаенс (n=27; 90%), нарушали рекомендации					
		часто		во время ремиссии		всегда	
муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.
0	3	2	7	1	11	6	0

Таблица 2. Результаты опроса по приверженности терапии НПВП у пациентов с неспецифической болью в спине

Высокий комплаенс (n=9; 30%)		Низкий комплаенс (n=21; 70%), нарушали рекомендации					
		редко (n=10)		часто (n=3)		всегда (n=7)	
муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.
1	8	3	7	1	2	4	4

компьютером, вождение автомобиля. Провоцирующие факторы вызывают раздражения нервных окончаний, формируется ноцицептивная импульсация от мышц, фасций или измененных дисков, связок и суставов позвоночника. Появляющиеся нарушения рефлекторной нейротрофической регуляции приводят к развитию болевого мышечно-тонического синдрома. При осмотре отмечаются боль и повышение тонуса в одной или нескольких мышцах. Мышечный тонус может быть различным по интенсивности и продолжительности. Боль уменьшается в покое и усиливается при движении. Мышечное напряжение на начальном этапе имеет защитный характер, иммобилизация пораженного сегмента приводит к уменьшению боли. При мышечно-тоническом синдроме могут отмечаться также чувствительные расстройства в виде гипестезии или парестезии.

При затянувшемся заболевании напряженная мышца усиливает стимуляцию ноцицепторов. Болевая импульсация по ветвям нерва Люшка идет в спинной мозг, вызывает возбуждение а-мотонейронов передних рогов, что в конечном итоге приводит к формированию порочного круга: боль – мышечный спазм – боль. Создаются предпосылки для формирования хронического миофасциального болевого синдрома. Провоцирующие факторы те же, что и при мышечно-тоническом синдроме. Дистрофический и дегенеративный процесс в различных структурах позвоночника усугубляет данный синдром. Различные обменные нарушения уменьшают гидрофильность и эластичность мышц, сухожилий, ухудшают регенерацию хряща фасеточных дугоотростчатых суставов – в поврежденном хряще развивается воспаление, изменяется его толщина: сначала он утолщается, а в конечном итоге истончается. В межпозвонковом диске, который состоит из окруженного фиброзным кольцом хряща и пульпозного ядра, также нарушается баланс между регенерацией и разрушением. Он теряет воду, постепенно трескается и утрачивает амортизирующую функцию. Позвоночник становится менее подвижным, меняется его строение – сглаживаются физиологические шейный и поясничный лордоз, грудной и крестцовый кифоз. Нарушается двигательная активность мышц, изменяется их амплитуда сокращения. При миофасциальном синдроме больные предъявляют жалобы на чувство неловкости, дискомфорта в позвоночнике, расстройство статики, ограничение подвижности, локальную или диффузную боль, которая может иррадиировать, но не по корешковому типу. Вследствие ишемии, гипоксии и дистрофических изменениях в мышцах формируются триггерные точки, или точки сенситизации, которые представляют собой гипервозбудимую область, болезненную при надавливании. Во время обследования в одной или нескольких пораженных мышцах определяются участки напряжения, при пальпации которых боль усиливается.

На первом этапе лечения неспецифической боли нет необходимости в дополнительном обследовании. Это объясняется отсутствием прямой зависимости между врожденными аномалиями развития или дегенеративно-дистрофическими изменениями в позвоночнике и клинической картиной. Диагноз ставится на основании жалоб, анамнеза и результатов вертебро-неврологического осмотра. Однако если боль длительно не купируется, то для уточнения диагноза рекомендуется функциональная рентгенография или нейровизуализационное исследование позвоночника – магнитно-резонансная томография. При неспецифической боли на снимках выявляются изменения конфигурации позвоночника, сужения межпозвонковых щелей, краевые остеофиты, смещение позвонков (спондилолистез) [2–4].

При неспецифической боли в спине проводится комплексное лечение, включающее медикаментозную, немедикаментозную терапию и рекомендации по профилактике. Из медикаментозных препаратов назначаются НПВП, миорелаксанты, витамины группы В, структурно-модифицирующие медленнодействующие препараты. Из немедикаментозной терапии при боли в спине показаны физиотерапия, иглорефлексотерапия, мануальная терапия, массаж. Важным является изменение образа жизни. Необходимо формировать правильную осанку, контролировать массу тела, регулярно заниматься физической культурой. Несоблюдение больными всех назначений и рекомендаций лечащего доктора, т.е. низкая комплаентность, приводит к серьезным медицинским последствиям, способствует дальнейшему прогрессированию заболевания, повышает риск хронизации [2–5].

Для купирования боли в спине к препаратам первой линии относят НПВП. Однако даже непродолжительный прием некоторых НПВП может приводить к развитию побочных симптомов, что осложняет их применение.

Результаты опроса

С целью изучения комплаенса и определения факторов оптимизации приверженности терапии, в том числе к НПВП, нами был проведен опрос 30 человек в возрасте 32–68 лет, мужчин – 9 (30%), женщин – 21 (70%) с неспецифической болью в спине, самой распространенной болью в общеврачебной практике. Пациентам было предложено заполнить опросник, состоящий из двух частей. Первая часть включала факторы комплаенса, вторая – факторы приверженности терапии НПВП. На основании полученных результатов были сделаны выводы по оптимизации комплаенса.

Согласно полученным результатам первой части опросника, только у 3 человек отмечался высокий комплаенс, они всегда строго выполняли все предписания доктора. У 27 человека был выявлен низкий комплаенс: 9 – принимали только медикаментозные препараты, остальные назначения (немедикаментозные, рекомендации по профилактике) считали неэффективными, 12 – соблюдали предписания доктора только в период обострения заболевания, после купирования боли лечение

прекращали, рекомендации по профилактике никогда не выполняли, 6 – самостоятельно корректировали все назначения (табл. 1).

Вторая часть опросника включала приверженность терапии НПВП. В настоящее время выделяют неселективные и селективные НПВП. Оба класса могут вызывать различные побочные эффекты. Патогенетически обоснованным является назначение на первом этапе неселективных НПВП. Это объясняется их высокой и быстрой анальгетической и противовоспалительной эффективностью, ценовой доступностью различным слоям населения.

По результатам второй части опросника было выявлено, что 9 человек всегда строго соблюдали дозу, режим и сроки приема НПВП, у 21 – отмечалась низкая приверженность терапии НПВП (табл. 2).

Причины нарушения режима приема НПВП:

1. Риск развития или обострения гастропатий при заболевании органов желудочно-кишечного тракта в анамнезе, в первую очередь язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.
2. Прием антиагрегантов или глюкокортикоидов, которые совместно с НПВП значительно усиливали побочные симптомы.
3. Пожилой возраст – назначение НПВП увеличивало количество принимаемых лекарственных препаратов, что усложняло имеющийся курс лечения.
4. Коморбидная патология, в том числе артериальная гипертензия. НПВП снижали эффективность гипотензивных препаратов, способствовали подъему артериального давления.
5. Высокая стоимость назначенных НПВП.
6. Указание в инструкции на риск развития побочных симптомов при приеме НПВП вызывали опасения у пациентов.
7. Отсутствие быстрого обезболивания – низкая эффективность рекомендованного НПВП приводил к самостоятельной отмене препарата.
8. Назначение НПВП только в виде инъекций вызывал сложность организации лечения.
9. Длительность курса лечения.
10. Отсутствие социальной или семейной поддержки у одиноких, пожилых людей или инвалидов формировало негативную установку на выздоровление. Работающий или семейный человек лучше соблюдал медицинские рекомендации, чтобы не потерять социальный статус, работу, не быть обузой своей семье.
11. Недостаточное понимание необходимости купирования боли, недооценка риска развития осложнений или перехода заболевания в хроническую стадию наблюдалось у лиц с низким уровнем образования, у молодых или лиц мужского пола, которые предпочитали «перетерпеть» боль в надежде, что «пройдет без лечения».
12. Отсутствие контакта или взаимопонимания доктора и пациента.
13. Когнитивные расстройства у пожилых, забывчивость у молодых при занятости на работе, психоэмоциональной перегрузке.
14. Астенические, тревожные, аффективные расстройства у лиц с невротическим или ипохондрическим типом личности. Такие больные сомневались в диагнозе, правильности рекомендованного лечения. Они посещали нескольких специалистов, внимательно читали инструкции, форумы в Интернете, советовались с родственниками, знакомыми.

Несоблюдение назначений приводило к серьезным медицинским последствиям. Нарушение пациентом режима приема НПВП существенно снижало эффективность обезболивания, способствовало дальнейшему прогрессированию и хронизации болезни.

Из неселективных НПВП наиболее эффективным, с высоким профилем безопасности, доступным по цене является препарат дексketопрофена трометамол (Дексалгин). Механизм действия его предшественника, кетопрофена, производного арилпропионовой кислоты, заключается в подавлении ферментов циклооксигеназы-1 и циклооксигеназы-2, ингибировании липоксигеназного пути каскада арахидоновой кислоты и снижении образования медиаторов воспаления простагландина Е2 и лейкотриенов. Кетопрофен, как и все профены, представляет собой рацемическую смесь двух оптических энантиомеров в равных соотношениях (R-, S-). Результаты исследований показали, что S-стереоизомер блокирует циклооксигеназу-2 и оказывает противовоспалительный и обезболивающий эффект. R-стереоизомер вызывает развитие нежелательных эффектов, снижает биодоступность препарата. Выделение S-стереоизомера, биологически активной части кетопрофена, позволило создать новый препарат – дексketопрофена трометамол (Дексалгин). Результаты многочисленных клинических исследований показали преимущества Дексалгина – быстрое наступление эффекта при болевом синдроме любого генеза, относительно благоприятный профиль переносимости, возможность подбора оптимальной дозы и адекватного пути введения препарата.

Действующая доза Дексалгина в 2 раза меньше, чем у кетопрофена, но существенно выше биодоступность – максимальная концентрация отмечается в среднем через 30 мин после перорального приема. После приема 25 мг Дексалгина максимальная концентрация препарата в плазме составляет 3,1 мг/л, что обеспечивает высокое анальгетическое действие и быстрое выведение препарата из организма. Это снижает риск его аккумуляции даже у больных пожилого возраста с нарушением функции печени и почек. Препарат не оказывает влияния на синтез протеогликана хондроцитами, может рассматриваться, как «хондронейтральный» препарат. ДексалгинR выпускается в ампулах по 2 мл и таблетках по 25 мг. Допускается внутривенное и внутримышечное введение препарата по 1 ампуле 50 мг каждые 8–12 ч, при выраженной боли – каждые 6 ч. Суточная доза составляет 150 мг. Таблетки назначаются 3 раза в день. Стандартная схема курса Дексалгина – первые 2 дня инъекции 2–3 раза в день в зависимости от интенсивности боли, с последующим переходом на пероральный прием по 1 таблетке 25 мг до 3 раз в день. В связи с высокой анальгезирующей эффективностью препарата продолжительность курса лечения не более 5 дней [5, 6].

В работе J.Beltrain и соавт. была дана оценка результатов многоцентрового сравнительного исследования эффективности 25 мг дексketопрофена и 50 мг кетопрофена у 183 пациентов с остеоартритом – 25 мг дексketопрофена купировали боль на 25% эффективнее, чем 50 мг кетопрофена [7].

C.Eken и соавт. в рандомизированном двойном слепом исследовании показали, что эффективность внутривенного введения дексалгина при острой боли сопоставима с парацетамолом и морфином. При соблюдении режима приема препарат хорошо переносится и не вызывает серьезных побочных эффектов, в том числе седацию [8].

Таким образом, выбор НПВП, оптимального для пациента, осуществляется с учетом целого комплекса факторов – безопасности, эффективности, селективности, совместимости с другими препаратами, наличия коморбидной патологии, индивидуальной чувствительности.

На основании проведенного исследования были сделаны выводы, что приверженность терапии зависит от самого больного, характера боли и организации медицинской помощи:

1. Больной и его желание лечиться. Больной должен знать и понимать причину, развитие, клинические особенности и последствия заболевания, необходимость профилактики в период ремиссии. Назначение эффективных и

безопасных препаратов укрепляет доверие больного к лечению. Поскольку в период ремиссии человек не испытывает боль, он перестает придерживаться рекомендаций врача. Только новое обострение заставляет пациента вновь обратиться за медицинской помощью.

2. Организация медицинской помощи. Высокий профессионализм, взаимопонимание, тесный контакт врача или медицинского персонала и самого больного повышает приверженность лечению.

На основании проведенного опроса можно сделать вывод, что низкий комплаенс способствует дальнейшему прогрессированию заболевания, повышает риск хронизации. Для оптимизации комплаенса у пациентов с неспецифической болью в спине необходимо улучшать комплексную индивидуальную программу. Для купирования боли – назначать эффективные НПВП с хорошей переносимостью, минимальным количеством побочных симптомов, удобным режимом приема, ценовой доступностью для различных слоев населения, возможностью сочетать инъекционные и пероральные формы. Доверительные отношения доктора и пациента повышают эффективность лечения.

При боли в спине большое значение имеет комплексное лечение, которое включает купирование боли, снятие воспалительного процесса, усиление обменных процессов, предупреждение хронизации заболевания, проведение полноценного курса реабилитационных мероприятий, а также профилактика рецидива обострений.

Литература/References

1. Боль: практическое руководство для врачей. Под ред. Н.Н.Яхно, М.Л.Кукушкина, М.: Издательство РАМН, 2012. / Bol': prakticheskoe rukovodstvo dlia vrachei. Pod red. N.N.Iakhno, M.L.Kukushkina, M.: Izdatel'stvo RAMN, 2012. [in Russian]
2. Никифоров А.С., Коновалов А.Н., Гусев Е.И. Клиническая неврология. М.: Медицина, 2002. / Nikiforov A.S., Konovalov A.N., Gusev E.I. Klinicheskaia nevrologiia. M.: Meditsina, 2002. [in Russian]
3. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R et al. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. European J of Pain 2006; 10: 287–333.
4. Manchikanti L, Singh V, Datta S et al. Comprehensive review of epidemiology, scope, and impact of spinal pain. Pain Physician 2009; 12 (4): 35–70.
5. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. и др. Клинические рекомендации. Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике. Соврем. ревматология. 2015; 1: 4–24. / Karateev A.E., Nasonov E.L., Iakhno N.N. i dr. Klinicheskie rekomendatsii. Ratsional'noe primenenie nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov (NPVP) v klinicheskoi praktike. Sovrem. revmatologiia. 2015; 1: 4–24. [in Russian]
6. Barbanoj M, Antonijoan R, Gich I. Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen. Clin. Pharmacokinet 2001; 40 (4): 245–62.
7. Beltr3n J, MartTn-Mola E, Figueroa M et al. Comparison of dexketoprofen trometamol and ketoprofen in the treatment of osteoarthritis of the knee. J Clin Pharmacol 1998; 38 (12): 745–805.
8. Eken C, Serinken M, Elicabuk H et al. Intravenous paracetamol versus dexketoprofen versus morphine in acute mechanical low back pain in the emergency department: a randomized doubleblind controlled trial. Emerg Med J 2014; 3: 177–81.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Дадашева Марина Николаевна – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: donveles777@inbox.ru

Тараненко Наталья Юрьевна – невролог, Мединцентр, филиал ГлавУпДК при МИД РФ.

Основные проблемы старения и ограниченные возможности заместительной гормональной терапии у женщин

В.Н.Шишкова✉

ГБУЗ Центр патологии речи и нейрореабилитации. 109240, Россия, Москва, ул. Николоямская, д. 20

В статье рассматриваются вопросы старения в целом и особенности проявления старения у женщин, в частности проявлений менопаузы. Представлены современные взгляды на терапию основных возрастассоциированных заболеваний у женщин в постменопаузе, в том числе когнитивных нарушений. Показана возможность эффективного применения препарата Церебролизин у женщин в постменопаузе.
Ключевые слова: женщины, старение, менопауза, когнитивные нарушения, Церебролизин.
✉Veronika-1306@mail.ru
Для цитирования: Шишкова В.Н. Основные проблемы старения и ограниченные возможности заместительной гормональной терапии у женщин. Consilium Medicum. 2016; 18 (9):

The main problems of aging and the limited capacity of hormone replacement therapy in women

V.N.Shishkova✉

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

The article deals with aging in general and the effects of aging in women, particularly menopausal symptoms. Presents modern views on the basic therapy of age-related diseases in postmenopausal women, including cognitive impairment. The possibility of effective use of the drug in women Cerebrolysin.
Key words: women, aging, menopause, cognitive impairment, Cerebrolysin.
✉Veronika-1306@mail.ru
For citation: Shishkova V.N. The main problems of aging and the limited capacity of hormone replacement therapy in women. Consilium Medicum. 2016; 18 (9):

Старение населения

Процесс старения населения многих стран мира сегодня не имеет аналогов в истории человечества. Увеличение пропорции пожилых людей (60 лет и старше) сопровождается снижением пропорции молодых людей (в возрасте до 15 лет). Согласно данным доклада «Народонаселение мира – 2007», подготовленного Фондом ООН, к 2050 г. число пожилых людей во всем мире впервые в истории человечества превысит число молодых людей. И это предсказуемый момент, так как человечество шло к этому моменту на протяжении последних 100 лет. Пропорция пожилых людей продолжала расти в течение всего XX в., и эта тенденция продолжится и в XXI в. В 1950 г. пропорция пожилых людей составляла только 8%; в 2000 г. она уже составила 10%; а к 2050 г., по прогнозам, достигнет 21%. Если в 2002 г. число людей, кому за 60, составляло 629 млн, то к 2050 г. эта цифра предположительно вырастет до почти 2 млрд, когда число пожилых людей впервые в истории человечества превысит число детей (0–14 лет). Крупнейшая доля пожилых людей мира – 54%, живут в Азии, Европа идет на 2-м месте (24%), в России сегодня 1/3 населения – это люди старше 50 лет [1].

Темпы прироста пожилого населения

Пожилое население мира в настоящее время ежегодно увеличивается на 2%, что существенно опережает темпы роста населения вообще. Пожилое население, как ожидается, будет продолжать прирастать более высокими темпами по сравнению с другими возрастными группами, по крайней мере, в течение следующих 25 лет. Темпы прироста числа тех, кому за 60, достигнут 2,8% в год в 2025–2030 гг. Такой быстрый рост потребует перспективного экономического и социального регулирования в большинстве стран, включая разработку методов профилактики и лечения многих хронических заболеваний, которые раньше ассоциировались со старением (сердечно-сосудистые заболевания, остеопороз или деменция, например) и не занимали такой значимой доли в общем бремени заболеваемости и смертности человечества.

Продолжительность жизни в возрасте после 60 лет

Мир претерпел кардинальные улучшения в вопросах долголетия. Среди тех, кто сегодня доживает до 60 лет, мужчины могут рассчитывать прожить еще 17 лет, а женщины – 20 лет. Однако между странами по-прежнему сохраняются большие различия в уровнях смертности. В наименее развитых странах эти показатели опускаются до 15 лет для 60-летних мужчин и до 16 лет – для женщин. В более развитых регионах продолжительность жизни 60-летних составляет 18 лет для мужчин и 23 года – для женщин.

Но, что наиболее интересно, самая быстро растущая возрастная группа в мире является и самой старой – это те, кому за 80. В настоящее время эта группа ежегодно прирастает на 3,8% и составляет 12% от общего числа пожилых людей в мире. К середине столетия 1/5 часть пожилых людей будет в возрасте от 80 лет и старше. Это, конечно, внушает определенный оптимизм относительно тех лечебных и профилактических программ, которые уже внедрены и проводятся во многих странах в течение последних десятилетий [1].

Соотношение между полами

Среди лиц пожилого возраста, безусловно, преобладают женщины, поскольку у них продолжительность жизни значимо больше, чем у мужчин. В настоящее время среди населения в возрасте 60 лет и старше женщин примерно на 70 млн больше, чем мужчин. Среди лиц в возрасте 80 лет и старше их почти в 2 раза больше, чем мужчин, а среди лиц в возрасте 100 лет и старше – в 4–5 раз. Соотношение между мужчинами и женщинам в преклонном возрасте ниже в более развитых регионах (соотношение: 71 мужчина на 100 женщин), нежели в менее развитых регионах (88 мужчин на 100 женщин), поскольку в более развитых регионах между полами имеются большие различия в продолжительности жизни [1].

Здоровье и социальная нагрузка

Здоровье пожилых лиц с возрастом, как правило, ухудшается, и по мере увеличения их численности увеличи-

ваются и потребности в услугах по долгосрочному уходу за престарелыми. Коэффициент поддержки родителей, т.е. соотношение лиц в возрасте 85 лет и старше и лиц в возрасте от 50 до 64 лет, позволяет оценивать масштабы потенциальной поддержки, которую могут оказывать пожилым членам семьи их родственники. В 1950 г. в мире насчитывалось менее 2 человек в возрасте 85 лет и старше на каждые 100 человек в возрасте от 50 до 64 лет. Сейчас этот показатель составляет чуть больше 4:100, а к 2050 г. он, по прогнозам, достигнет 12:100. Это значит, что вероятность того, что нагрузка на людей, которые сами уже перешагнули рубеж среднего возраста, по выполнению дополнительных обязанностей по уходу за своими престарелыми родственниками увеличится ровно в 3 раза [1].

Итак, в результате снижения показателей рождаемости и сохраняющейся тенденции к сокращению показателей смертности среди взрослого населения в большинстве стран мира наблюдается процесс демографического старения.

Старение населения – глобальное явление, которое затронуло или затронет каждого мужчину, женщину и ребенка в любой точке мира. Устойчивое увеличение возрастных групп пожилых людей в составе населения стран уже сейчас имеет большое значение и кардинальным образом сказывается во всех областях повседневной человеческой жизни, и так будет и в дальнейшем.

В России доля людей пожилого (60–75 лет) и старческого (75–85 лет) возраста близка к показателям для Западной Европы и США и суммарно составляет около 30 млн, что превышает 20% всего населения страны [1]. Таким образом, мы входим в эпоху долгожителей, когда активность всякого рода – от интеллектуальной, социальной до политической – будет осуществляться в основном лицами, перешагнувшими порог «среднего возраста».

Готовы ли мы к этому? Безусловно, хочется сказать – да, но с пониманием того, что это потребует дополнительных вложений в развитие здравоохранения для создания программ, направленных как на решение вопросов, касающихся текущего состояния здоровья населения среднего возраста и молодежи, для подготовки их «здорового потенциала» для осуществления таких широких полномочий в будущем.

Лекарство от проблем старения для женщин

Современная тенденция к старению человечества, с одной стороны, и появление средств, потенциально замедляющих старение, – с другой делает вопрос о профилактике или «лечении» старения весьма актуальным. Список таких средств растет с каждым днем.

Одними из главных претендентов на роль «спасителей от старения» на сегодняшний день являются препараты заместительной гормональной терапии (ЗГТ) для женщин в постменопаузе. Если верить рекламным слоганам, использующимся сегодня для продвижения препаратов ЗГТ, то эти препараты фактически могут все. Они устраняют сухость и дряблость кожи, повышают ее упругость, благотворно влияют на и волосяные фолликулы, замедляют старение, предотвращают развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), остеопороза и даже болезни Альцгеймера. Какова же доля правды в этих утверждениях, или мы часто принимаем желаемое за действительное?

Безусловно, за последние 10–15 лет проведена большая работа по внедрению в сознание и практику гинекологов необходимости, пользы и возможностей использования ЗГТ у женщин в пери- и постменопаузе. Большинство специалистов (из узкого круга), профессионально занимающихся проблемой гормональной коррекции возрастных нарушений в репродуктивной системе, осведомлены об основных принципах ЗГТ: применяемых препаратах, дозах и способах введения, противопоказаниях, необходимом наборе обследований до и во время терапии. Но тотальная настойчивая пропаганда пользы ЗГТ «для всех женщин» имеет и свои отрицательные стороны.

Сегодня многие врачи, не вдаваясь в сложности и тонкости периода, переходного от репродуктивного к постменопаузальному, уже при первых признаках изменения менструального цикла, а иногда и без этих изменений, руководствуясь только возрастом женщины (40–45 лет и старше) рекомендуют начинать ЗГТ с целью профилактики еще не существующих климактерических нарушений. При этом они забывают, что раннее начало ЗГТ автоматически приведет к большей ее продолжительности, а это чревато увеличением риска заболевания раком молочной железы или другими «долгосрочными» осложнениями ЗГТ. Этому же, а так же, возможно, и увеличению риска развития рака эндометрия, может способствовать назначение ЗГТ в пременопаузе и при той разновидности перименопаузы, когда имеется относительная гиперэстрогения и введение дополнительных экзогенных эстрогенов, даже в сочетании с прогестагенами, является нежелательным [2].

Жертвы активной агитации сами часто являются на прием к специалисту с желанием или даже требованием назначить им гормональную терапию, так как им уже больше 40–45 лет, или у них стало повышаться артериальное давление (АД), холестерин или сахар в крови, или снизилось либидо, или появились какие-то другие симптомы или ухудшилось самочувствие.

Теперь давайте сделаем паузу и разберемся, что же все-таки является проявлением истинного эстрогенного дефицита, а что – клинической картиной запущенных (недиагностированных или проигнорированных) других соматических заболеваний.

Сердечно-сосудистые заболевания у женщин и ЗГТ

Возраст 40–45 лет даже для женщин в нашей стране ассоциируется, к сожалению, с ростом таких заболеваний, как ожирение, сахарный диабет типа 2, артериальная гипертензия (АГ), атеросклероз и его грозные осложнения – инсульт и инфаркт [3].

И все эти заболевания, как мы видим, могут выявляться у женщин еще до развития менопаузы. Вопрос, который сам возникает как продолжение данной мысли: что из перечисленных болезней является истинным эстрогенодефицитным состоянием? Ответ очевиден. Атеросклероз на сегодняшний день является одной из наиболее серьезных проблем современной медицины, и его клинические проявления, такие как инфаркт, инсульт, ишемическая болезнь сердца (ИБС), занимают ведущее место в структуре заболеваемости и смертности [4]. В последние годы интенсивные профилактические и лечебные мероприятия, включая хирургическое лечение, способствовали снижению частоты сердечно-сосудистых атеросклеротических событий у мужчин, однако у женщин эта положительная тенденция не прослеживается. По-видимому, это связано не только увеличением числа женщин старшего возраста, но и с недостаточной оценкой остроты этой проблемы клиницистами и исследователями [4].

Атеросклероз – это заболевание, которое характеризуется развитием дегенеративных изменений в стенках артерий с последующей окклюзией просвета сосудов и ограничением кровоснабжения жизненно важных органов, таких как сердце, головной мозг, почки, причем развитие может начаться и в детстве. Субклинический (бессимптомный) атеросклероз является наиболее широко распространенной патологией; атеросклеротические поражения артерий выявляются уже у молодых лиц и неуклонно прогрессируют в течение десятилетий, прежде чем приводят к развитию клинических проявлений. Уже в среднем возрасте у лиц без клинических проявлений атеросклероза ча-

Таблица 1. Причины смертности женщин в странах Европейского сообщества (S.Peterson и соавт., 2005)

Причина смерти	Частота, %
ИБС	24
Инсульт	18
Другие ССЗ	15
Рак	
• молочных желез	2
• легких	2
• колоректальный	1
• желудка	9
Другие формы рака	6
Легочные заболевания	6
Травмы и отравления	4
Другое	16

стота выявления атеросклеротических поражений сосудов приближается к 23% [5]. До недавнего времени проблема ССЗ считалась приоритетной только для мужчин, во многом вследствие более позднего их развития у женщин. ССЗ, особенно ИБС, являются основной причиной смертности не только мужчин, но и женщин (табл. 1).

В Европе за последние 40 лет смертность от ИБС среди мужчин в возрасте до 65 лет снизилась примерно на 50%, особенно в остром периоде инфаркта миокарда, за счет эффективного проведения операций по реваскуляризации, активной антигипертензивной терапии, приема статинов и других терапевтических агентов. К сожалению, у женщин положительные сдвиги в структуре смертности от ССЗ не отмечены [6].

В недавно проведенном в Германии крупном исследовании было показано, что врачи разных специальностей недостаточно уделяют внимание оценке факторов риска ССЗ у женщин и, следовательно, не проводят их адекватную терапию [7].

В последние годы во всем мире активно разрабатывается программа по предупреждению ССЗ у женщин. Согласно современным рекомендациям по предупреждению ССЗ необходимо оценивать степень риска фатальных событий в течение последующих 10 лет на основании специально разработанной системы подсчета SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation), разработанной Европейским обществом кардиологов на основе данных 12 европейских когортных исследований с участием 93 298 женщин, у которых определяли уровень систолического АД и концентрацию общего холестерина, а также учитывали возраст и статус курения, в 2012 г. к этим факторам добавился еще уровень холестерина липопротеидов высокой плотности [6]. Подсчет показателя SCORE был произведен отдельно для стран Европы с низким и более высоким исходным риском ССЗ, к которым как раз относится Россия. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов лечение дислипидемии должно осуществляться в зависимости от величины риска, выявленного с помощью показателя SCORE, и лечение статинами показано всем женщинам с повышенным риском смерти от сердечно-сосудистых причин.

К сожалению, только в последние несколько лет стал подниматься вопрос о существенной роли, которую может играть гинеколог, нередко являющийся единственным врачом, которого женщина посещает в переходный период, в сохранении ее здоровья в длительной перспективе. Гинекологи должны активно участвовать в первичной профилактике ССЗ и быть в курсе современных рекомендаций, касающихся контроля АД, дислипидемии и других метаболических параметров, способствующих увеличению сердечно-сосудистого риска (табл. 2), и каждый раз в случае необходимости направлять пациенток на консультацию к кардиологу или терапевту или сами назначать необходимую терапию [2, 6]. Ключевые практические выводы по этому вопросу, разработанные на основе доказательных данных, представлены в практических рекомендациях Российской ассоциации по менопаузе [2].

Все женщины должны быть обследованы гинекологом на наличие факторов риска ИБС, включающих неблагоприятный семейный анамнез, дислипидемию, АГ и курение; дополнительное отрицательное воздействие оказывают ожирение, сахарный диабет, гиподинамия и стресс. При выявлении подобных заболеваний необходимо срочно начинать лечение гипотензивными препаратами, статинами и т.д.

Следует также помнить, что из всех симптомов, включенных в известный всем индекс Куппермана, показанием для назначения ЗГТ являются только горячие приливы и повышенная ночная потливость. В случае их отсутствия все остальные симптомы необязательно связаны с климаксом. Разве не бывает бессонницы, головной боли, головокружений или снижения либидо в 25–35 лет? Несвоевременная, а следовательно, и ненужная в данный момент ЗГТ (эстроген-гестагенная) может в вызвать ненужное количество дополнительных осложнений. Следует также помнить, что ЗГТ должна назначаться не тогда, когда к ней нет противопоказаний, а тогда, когда в первую очередь есть показания и отсутствуют противопоказания.

Итак, единственными на сегодняшний день показаниями для препаратов ЗГТ являются лечение ранних климактерических расстройств (выраженных и интенсивных приливов, а также ночной потливости) и профилактика возможных последствий длительного эстрогенного дефицита (постменопаузального остеопороза).

Постменопаузальный остеопороз и ЗГТ

Остеопороз – системное заболевание скелета, для которого характерны снижение минеральной плотности (МПК) и ухудшение качества кости, следствием чего являются ее хрупкость и повышение риска переломов. Долгое время рассматривавшийся как проявление неумолимого старения, сегодня остеопороз находится под пристальным вниманием, включая новые научные программы по выявлению ранних факторов риска и изучение возможностей профилактического патогенетического лечения на ранних стадиях возникновения заболевания, в более молодом возрасте, до наступления менопаузы.

Важно подчеркнуть, что остеопороз протекает бессимптомно до тех пор, пока не случится низкоэнергетический перелом. Остеопороз – самое распространенное заболевание костной ткани: остеопоротические переломы отмечаются у 1/2 всех женщин, находящихся в периоде постменопаузы, а также у мужчин старших возрастных групп. Пациенты, перенесшие один остеопоротический перелом, имеют высокий риск повторных переломов. Чаще всего клиническая картина включает триаду: боли в спине, переломы без значительных травм – низкоэнергетические (обычно позвоночника, бедра, дистального отдела лучевой кости и проксимального отдела плечевой кости) и низкую МПК. Генетические факторы изменения костной массы составляют до 60–80%, несмотря на тот факт, что МПК у взрослых отражает степень приобретения ее в процессе роста (т.е. пик костной массы) [8]. Максимальный прирост МПК происходит в возрасте от 12 до 20 лет, когда максимально проявляются генетические особенности, гормональные эффекты, влияние окружающей среды, их взаимодействие приводит к повышению линейного роста и стимулированию формирования основной костной массы. Любое расстройство, которое изменяет или нарушает формирование кости, повышает резорбцию кости или изменяет последовательности гормональных влияний в

Таблица 2. Факторы риска развития атеросклероза	
Возраст	**Мужчины старше 40 лет, женщины старше 50 лет и с ранней менопаузой**
Курение	Вне зависимости от количества
АГ	АД⩾140/90 мм рт. ст. или постоянный прием антигипертензивных препаратов
Сахарный диабет типа 2	Глюкоза натощак более 6,0 ммоль/л (110 мг/дл)
Раннее начало ИБС у ближайших родственников (отягощенная наследственность)	Инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия у мужчин в возрасте моложе 55 лет, у женщин моложе 65 лет
Семейная гиперлипидемия по данным анамнеза	IIa, IIb и III типы дислипидемии
Абдоминальное ожирение	Объем талии у мужчин более 94 см, у женщин более 80 см или индекс массы тела 30 кг/м^2 и более
Хроническое заболевание почек*	Хроническая почечная недостаточность со снижением СКФ<60 мл/мин или гломерулонефрит, тубулоинтерстициальный нефрит, пиелонефрит, структурные патологии почек**

*Риск развития ИБС в 2–4 раза выше при снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ)<60 мл/мин/1,73 м^2; в 4–10 раз выше – при СКФ 15–29 мл/мин/1,73 м^2; в 10–50 раз выше – при СКФ<15 мл/мин/1,73 м^2 или при применении гемодиализа [50]. **Пациентов с СКФ⩾60 мл/мин/1,73 м^2 следует рассматривать как здоровых при отсутствии следующих заболеваний почек: персистирующая протеинурия или гематурия (или и то, и другое), микроальбуминурия у пациентов с диабетом, структурные заболевания почек, такие как поликистозная болезнь почек у взрослых или рефлюксная нефропатия.

течение этого периода (например, нервная анорексия, дефицит гормона роста, задержка полового созревания, аменорея), приводит к снижению пика костной массы и, предположительно, к более высокому риску остеопороза. К пятому десятилетию жизни процесс потери МПК неумолимо начинается у мужчин и женщин, когда процессы костной резорбции опережают формирование костной ткани. Состояния, которые ускоряют активацию остеокластов, такие как менопауза, андропауза, гипогонадизм, терапия глюкокортикоидами или длительная иммобилизация, могут способствовать дальнейшему повышению риска переломов. Кроме того, снижение функции остеобластов в конце жизни дополнительно увеличивает разрыв между процессами костного формирования и резорбции [8].

В течение долгого времени препаратами выбора при развитии постменопаузального остеопороза были эстрогены, так как ЗГТ не только предотвращает потери костной массы у женщин в постменопаузе, но и увеличивает ее у 95% пациенток. Законченное в 2002 г. длительное проспективное исследование подтвердило, что использование эстрогенов снижает риск переломов бедра и позвонков (клинических) на 34%, других переломов, связанных с остеопорозом, – на 24% [9]. Эффект наиболее выражен, если ЗГТ начинается как можно раньше после наступления менопаузы. Однако прием эстрогенов может сопровождаться увеличением массы тела и повышением АД, а входящий в состав ЗГТ прогестин в отдельных случаях может вызывать раздражительность и перепады настроения, что требует уменьшения его дозы. У пожилых лиц возрастает риск развития ССЗ и рака молочной железы. Так, в плацебо-контролируемом исследовании WHI (Women's Health Initiative), в котором участвовали 16 600 постменопаузальных женщин в возрасте 50–79 лет, получавших ежедневно эстрогены либо эстроген-гестагенную терапию более 5 лет (дизайн исследования предусматривал продолжительность 8,5 года, но оно было остановлено преждевременно), показано отрицательное влияние длительно проводимой ЗГТ на разные системы организма: на 29% увеличивался риск ИБС, на 41% – риск инсульта, на 26% – риск рака молочной железы (особенно между 4 и 5-м годом профилактики), на 47% – риск тромбоэмболии, также не было выявлено положительного влияния на болезнь Альцгеймера [9]. Все изложенное позволило Российской ассоциации по остеопорозу, основываясь на международном опыте, рекомендовать использование ЗГТ для профилактики остеопороза только у женщин с выраженным климактерическим синдромом, при этом вопрос о назначении и длительности ЗГТ решается индивидуально для каждой пациентки в зависимости от противопоказаний и возможного риска осложнений [10].

Вопросы возрастных когнитивных нарушений: какие ССЗ чаще всего ассоциируются с развитием когнитивных нарушений

Следующий аспект старения – снижение когнитивной функции. Попробуем уточнить его причины и установить связь с уровнем эстрогенов. Из всех заболеваний сердечно-сосудистой системы именно АГ у мужчин и женщин наиболее тесно связана с развитием когнитивных нарушений (КН) [11]. Эпидемиологические исследования неоспоримо доказывают, что АГ – один из наиболее значимых факторов риска когнитивного снижения. Тем не менее зависимость когнитивных функций от уровня АД неоднозначна и носит нелинейный U-образный характер: к развитию деменции предрасполагает как высокий уровень АД, так и излишне низкий, особенно на фоне гипотензивной терапии [12]. По-видимому, наиболее важное значение для последующего развития деменции имеет уровень АД в середине жизни человека (*примерно с 35 до 55-летнего возраста*), другими словами, у женщин эти нарушения могут начать формироваться задолго до развития менопаузы [13].

Патогенетически связь АГ с КН опосредована одновременным повреждением мозговых артерий (*ускоренное развитие атеросклероза на фоне повышенного АД*), так и мелких мозговых артерий (липогиалиноз), что приводит к уменьшению просвета сосудов, снижению их эластичности, реактивности и снижению мозгового кровообращения. С диффузным поражением системы мелких мозговых артерий, питающих глубинные отделы мозга, связаны распространенные изменения перивентрикулярного и субкортикального белого вещества больших полушарий (*лейкоареоз*), что в отечественной практике традиционно рассматривается в рамках диагноза хронической ишемии мозга (*или дисциркуляторной энцефалопатии*). Кроме того, гипоперфузия (снижение кровоснабжения) мозга может быть пусковым механизмом нарушения обмена амилоида и способствовать его накоплению в мозге, что может у генетически предрасположенных лиц запускать дегенеративный процесс, характерный для болезни Альцгеймера. Показано, что АГ может быть фактором риска как сосудистой деменции, так и болезни Альцгеймера или их комбинации (смешанной деменции) независимо от пола [14].

Следующими ССЗ в рейтинге по частоте развития КН у женщин и мужчин являются такие болезни, как ИБС, мерцательная аритмия и сердечная недостаточность. Причем повышение риска развития КН при этих заболеваниях может быть связано не только с ишемическим повреждением мозга, но и с болезнью Альцгеймера, эта связь сохраняет статистическую значимость даже при учете других общих факторов риска (таких как возраст, АГ или сахарный диабет) [14].

В ряде исследований было показано, что пациенты с мерцательной аритмией при прочих равных условиях хуже выполняют нейропсихологические тесты на память, мышление, зрительно-пространственные функции, чем лица с нормальным сердечным ритмом. Более того, наличие мерцательной аритмии связано с более частым развитием именно деменции. Например, по данным Роттердамского исследования, сосудистая деменция и болезнь Альцгеймера у пациентов с мерцательной аритмией развиваются в 2 раза чаще, чем в среднем по популяции, а наличие мерцательной аритмии у пациентов с умеренными КН увеличивает риск быстрой прогрессии до деменции. Развитие КН при мерцательной аритмии может объясняться снижением сердечного выброса и мозгового кровотока, а также повышенным риском тромбоэмболии. Показано, что даже кратковременная задержка или остановка кровообращения в результате тяжелого нарушения ритма при мерцательной аритмии может запускать или ускорять патологические процессы в головном мозге, связанные с развитием болезни Альцгеймера, в частности способствовать отложению амилоида [15].

Тесная связь существует также между когнитивным снижением и хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Даже при учете всех дополнительных факторов (возраст, АГ, предшествовавшие цереброваскулярные заболевания) оценка по краткой шкале оценки психического статута (Mini-Mental State Examination, MMSE) у пациентов с ХСН была в среднем на 1 балл ниже, чем у пожилых лиц с заболеваниями сердца, не имевших сердечной недостаточности [16]. Показано, что пациенты с более тяжелой ХСН хуже выполняют тесты на внимание и регуляторные функции, чем пациенты с более легкой степенью ХСН. У лиц с наиболее тяжелой ХСН, ожидавших пересадки сердца, разница по MMSE достигала 2 баллов, тогда как после успешной трансплантации отмечен существенный регресс КН [17]. КН обычно ярко выявляются, если фракция выброса левого желудочка становится ниже 30%. Было показано, что в длительной (9-летней) перспективе ХСН ассоциирована с 80% повышением риска деменции (в целом) и болезни Альцгеймера (в частности). О связи между когнитивными функциями с ХСН свидетельствует также тот факт, что среди пациентов с когнитивным расстройством чаще обнаруживается сердечная недостаточность, чем среди когнитивно сохранных лиц. Так, в одном из исследований показано, что среди лиц, имевших оценку по MMSE менее 24 баллов, ХСН была выявлена более чем в 20% случаев, тогда как при более высоком уровне когнитивных функций – менее чем в 5% случаев [18]. Даже субклинически протекающая дисфункция миокарда (систолическая или диастолическая) связана с КН.

Особенно высок риск КН при сочетании ХСН с АГ, при этом страдают как общее состояние когнитивных функций, так и отдельные когнитивные функции: память, внимание, регуляторные процессы [15]. Это указывает на ключевую роль снижения мозгового кровотока в развитии когнитивного снижения. Данное положение подтверждает также корреляция между КН и показателем фракции выброса левого желудочка [19]. Важными факторами, способствующими ишемическому повреждению мозга у пациентов с ХСН, могут быть снижение реактивности сосудов головного мозга, нейрогуморальные нарушения, тромбоэмболия, избыточное снижение АД в связи с применением гипотензивных средств [20]. Наиболее выраженная форма дисфункции головного мозга, развивающаяся у пациентов с тяжелой ХСН, – кардиальная энцефалопатия.

Механизм развития кардиальной энцефалопатии может быть связан со снижением диастолической функции сердца, ведущим к повышению давления в венозной системе, и задержкой жидкости в организме, что может приводить к переполнению интракраниальных венозных синусов и яремных вен, итогом чего могут быть нарушение абсорбции цереброспинальной жидкости и ее накопление в субарахноидальном пространстве, мозговых цистернах (наружная гидроцефалия) и иногда в мозговых желудочках (внутренняя гидроцефалия). В свою очередь, это нарушает перфузию головного мозга, чему также способствует снижение сердечного выброса. Дополнительным фактором может быть гипоксия, вызванная нарушением кровообращения в малом круге. Состояние больных может быстро улучшаться после люмбальной пункции с выведением цереброспинальной жидкости. Однако стойкое улучшение неврологических функций возможно лишь при адекватной коррекции ХСН с помощью фармакологических средств или других методов (например, пересадки сердца) [14].

Важно понимать, что у пациентов обоего пола с ССЗ на самых ранних этапах развития нарушения кровообращения в головном мозге, даже у лиц молодого и среднего возраста, практически всегда отмечаются когнитивные расстройства разной степени выраженности, которые прогрессируют до развития сосудистой деменции в более зрелом возрасте [21]. Так, по данным лаборатории эпидемиологии и профилактики заболеваний Научного центра неврологии, где изучали состояние когнитивных функций у пациентов среднего возраста с недавней и «неосложненной» АГ 1–2-й степени повышения АД (без перенесенных инсультов, микроинсультов, инфарктов, атеросклеротического сужения магистральных сосудов более 30%, аритмии, сахарного диабета), у 74% обследованных были выявлены умеренные или легкие КН [22].

Таким образом, пациентка с возможными начальными стадиями КН – это пациентка с неосложненной АГ 1–2-й степени в возрасте менее 40 лет. Следует подчеркнуть, что в этот момент у женщины уровень эстрогенов достаточный и нет его дефицита, а следовательно, и терапия должна быть иной. Понятно, что в такой клинической ситуации вовремя начатая патогенетическая – антигипертензивная терапия может предотвратить дальнейшее прогрессирование КН, однако уже имеющиеся повреждения в центральной нервной системе (ЦНС) не ликвидирует. Важным моментом является тот факт, что терапия препаратами, снижающими АД, уровень холестерина, уровень сахара, нормализующими коагуляцию, – необходимое условие правильного пожизненного ведения больных с подобными нарушениями, однако ни для одного из ряда данных лекарственных средств нет данных о влиянии на тяжесть или предотвращение собственно развития деменции [22, 23]. А что может повлиять на функциональное состояние головного мозга у пациентов с ССЗ?

Как происходит поддержание активного здорового состояния ЦНС

Вопрос регуляции и гомеостаза в ЦНС изучен достаточно подробно. Развитие мозга, формирование его структур и организация разных форм поведения находятся под постоянным контролем регуляторных факторов. Важную роль в поддержании и регуляции функциональной целостности нервной системы играют нейротрофические факторы (НТФ), или нейротрофины [24, 25]. За исследовательскую работу, посвященную изучению законов работы нервных клеток ЦНС, и открытие фактора роста нервов (nerve growth factor, NGF) ученые Рита Леви Мольтачини и Стэнли Коэн получили Нобелевскую премию. В дальнейших исследованиях были обнаружены и другие НТФ и ростовые факторы нервной ткани: НТФ мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), глиальный НТФ (glialcell-derived neurotrophic factor, GDNF) и др. [24, 25].

НТФ относятся к физиологически активным полипептидам, их способность влиять на рост и дифференцировку нервных клеток, а также стимулировать синтез других физиологически активных веществ лежит в основе регуляции развивающегося мозга, а также определяет адаптивную

роль НТФ в формировании пластичности зрелого мозга. Не менее значимой является их роль в предотвращении гибели нейронов, вызываемой различными причинами. Кстати, одной из таких причин гибели может быть и «бездействие» нервных клеток. Наш головной мозг так устроен, что он живет, пока функционирует, т.е. пока активно работает и выполняет множество функций. В отличие от человека, который придумал поговорку «работа не волк, в лес не убежит», наш мозг без работы начинает чувствовать себя плохо, так как только в условиях нормального функционирования, т.е. осуществления нейросинаптической передачи, аксонального тока, внутриядерного и внутрицитозольного синтеза РНК-белков и внутримитохондриального синтеза энергии, он может поддерживать свою структурную целостность. А при прекращении этих активных процессов нервные клетки начинают подвергаться медленной атрофии и деструкции. Самое страшное, что для нервной ткани при ее бездействии эволюционно запрограммирована активация внутриядерных генов-киллеров, запускающих программы самоуничтожения [25]. Этим фактом отчасти объясняется феномен долгожительства людей, ведущих активный образ жизни, имеющих постоянные интеллектуальные нагрузки и высокую социальную активность. НТФ позволяют и помогают таким людям активно поддерживать целостность головного мозга, обновляя белки отдельных органелл, сами органеллы и, конечно целые нервные клетки. При неврологических нарушениях НТФ также активизируют защитные резервы организма для восстановления головного мозга [24, 25].

Однако до сих пор, к сожалению, даже среди профессионалов распространено мнение, что «нервные клетки не восстанавливаются». В действительности же нейроны обладают способностью к регенерации, что лежит в основе механизма восстановления утраченных функций после повреждения головного мозга. Противоположные по своей сути явлениям некроза и апоптоза, в головном мозге были открыты и исследованы механизмы н**ейропластичности** [24–27].

Концепция нейропластичности имеет ключевое значение в неврологии для понимания закономерностей формирования патологического процесса в нейронах, динамики и прогноза восстановления утраченных функций, а также рационализации проводимой терапии.

Нейропластичность – способность нервной системы в ответ на эндогенные и экзогенные изменения адаптироваться путем оптимальной структурно-функциональной перестройки. Согласно современным представлениям, нейропластичность – это способность нейронов изменять свои функции, химический профиль (количество и типы продуцируемых нейротрансмиттеров) или структуру. Значимость упомянутых явлений чрезвычайно велика, поскольку они впервые позволили опровергнуть устоявшуюся догму, утверждающую, будто человеческие нейроны не могут регенерировать. Нейропластичность может реализовываться на разных уровнях, например молекулярном, синаптическом, нейрональном, а также на уровне модуля (локальная нейронная сеть) и мультимодульном уровне (отдел мозга или мозг в целом) [25].

Установлено, что механизм гибели нейронов в значительной степени зависит не столько от абсолютного количества нейротоксических веществ, сколько от дефицита нейротрофических влияний. Естественной защитной реакцией мозга в первые минуты повреждения является синтез трофических факторов и рецепторов к ним. В условиях ишемии НТФ (в частности, NGF и BDNF) оказывают влияние и на выживаемость нейронов, и на состояние их энергетического метаболизма и белкового синтеза и, наоборот, снижение количества НТФ способствует некрозу (*гибель в результате патологических процессов*) нервных клеток и ускоряет процессы апоптоза (*естественная программируемая гибель клетки*) [25]. Все это обусловливает применение при разных повреждениях ЦНС препаратов с выраженными нейротрофическими свойствами.

Какие препараты обладают нейротрофическим действием?

Церебролизин – единственный ноотропный пептидергический препарат с доказанной in vitro и in vivo нейроноспецифической нейротрофической активностью, аналогичной действию собственных НТФ [25–27]. Высокая эффективность Церебролизина обеспечивается динамическим улучшением процессов [28–36]:

- нейропротекции (за счет активации механизмов защиты от повреждения);
- нейропластичности (за счет стимуляции роста аксонов, синаптогенеза, ангиогенеза, реорганизации функциональных зон мозга);
- нейрогенеза (за счет стимуляции роста нейронов и клеток глии из стволовых клеток);
- нейротрофической регуляции, которая обеспечивает координацию и поддержание данных процессов на оптимальном уровне.

Церебролизин представляет собой комплекс биологически активных олигопептидов (20–25%) и аминокислот (75–80%), полученных из головного мозга свиньи. Современные технологии производства также позволяют сохранить в составе препарата макроэлементы, эссенциальные микроэлементы. Благодаря современным методам идентификации веществ (иммунологические методы с применением антител, высокоэффективная жидкостная хроматография, масс-спектрометрия) было продемонстрировано, что в Церебролизине содержатся более 100 биологически активных олигопептидов, которые обладают структурным сходством со следующими НТФ: цилиарный НТФ, GDNF, инсулиноподобные факторы роста-1 и 2 [37], NGF [38]. В результате комплексного анализа состава препарата также были обнаружены пептидные фрагменты энкефалинов, нейропептида VF, орексина и галанина [38, 39].

Помимо нейропептидов в Церебролизине выделяют активную фракцию аминокислот, обладающую суммарным полифункциональным действием. Препарат строго стандартизирован по концентрации аминокислот в 1 мл препарата. Первоначально считалось, что эти аминокислоты несут только общетрофическую нагрузку, представляя собой материал для построения белков. Сейчас получены новые знания о нейропротективных и регенераторных свойствах отдельных аминокислот, входящих в состав Церебролизина. Так, гистидин предотвращает апоптоз нейронов, обладает иммуномодулирующими свойствами; метионин обеспечивает антиоксидантную нейропротекцию; лизин участвует в формировании коллагена и восстановлении тканей, ингибирует эксайтотоксичность [40]. Свой вклад в активацию процессов нейропротекции и нейрорегенерации также вносят микро- и макроэлементы, содержащиеся в препарате. Макроэлементы представлены натрием, калием, фосфором, кальцием, магнием; эссенциальные микроэлементы – цинком, кобальтом, селеном, марганцем, литием. Данные элементы находятся в препарате в виде комплексов с лигандами, аналогичными естественным транспортерам, поэтому они легче проникают через гематоэнцефалический барьер и усваиваются нейронами [41, 42]. Механизм действия Церебролизина связан со способностью активировать эндогенные защитные механизмы, которые включают 4 основных составляющих: нейротрофичность, нейропротекция, нейропластичность, нейрогенез [43, 44].

Нейротрофичность – естественный биологический процесс, с помощью которого в клетке непрерывно поддерживаются правильная экспрессия ДНК и нормальный фенотип. Нейротрофическая регуляция обеспечивает координацию процессов нейропротекции, нейропластич-

ности и нейрогенеза на оптимальном уровне. Нейротрофическая регуляция осуществляется с помощью НТФ, сигнальных молекул ЦНС. В недавних исследованиях на трансгенных животных с моделируемой болезнью Альцгеймера была продемонстрирована способность Церебролизина модулировать соотношение про- и зрелых собственных нейтрофинов, что прямо свидетельствует о нейротрофической регуляции [44]. Существуют данные о том, что препарат способен увеличивать связывание BDNF к TrkB-рецепторам (увеличивая тем самым сигналы «выживания»), а также увеличивать содержание BDNF в сыворотке крови больных после черепно-мозговой травмы и пациентов с постинсультной афазией [45, 46].

Нейропротекция подразумевает сумму всех механизмов, направленных против повреждающих факторов и кратковременных эндогенных нейробиологических процессов. Эндогенная нейропротекция включает в себя два вида механизмов – абсолютные и относительные. Абсолютные механизмы всегда активируют экспрессию ДНК, после чего происходит индукция синтеза белка. Относительные механизмы осуществляют нейропротекцию за счет влияния на предварительно экспрессированные белки клеточной мембраны, цитозоля и органелл [25]. Абсолютные механизмы контролируются в основном НТФ и нейротрофоподобными молекулами, в то время как относительные механизмы связаны главным образом с использованием блокаторов ионных каналов, агонистов и антагонистов специфических рецепторов, антиоксидантов, хелаторов различных металлов и ряда других средств [36]. Нейропротективная стратегия Церебролизина связана прежде всего с активацией биологически активными олигопептидами абсолютных механизмов, однако находящиеся в препарате аминокислоты, макроэлементы, микроэлементы также вносят свой вклад в активацию относительных механизмов нейропротекции. Нейропротективное действие Церебролизина проявляется в снижении эксайтотоксичности, инактивации образования свободных радикалов, подавлении воспалительного ответа, уменьшении отека и торможении процессов апоптоза и некроза [43–46].

Нейропластичность – способность мозга структурно и функционально изменяться в ответ на стимулы окружающей среды, такие как обучение, новый опыт или повреждение [25]. Нейротрофины, такие как NGF, оказывают решающее влияние на пластичность, являются важными стимулами морфологических изменений архитектуры и формирования новых синаптических связей [25, 42]. Данные исследования свидетельствуют о том, что Церебролизин способен модулировать образование нейрональных соединений в мозге, способствовать восстановлению поврежденных отростков нейронов и увеличивать плотность синапсов, поддерживая тем самым способность мозга адаптироваться к изменениям среды.

Нейрогенез – процесс формирования из стволовых нейрональных клеток новых клеток нервной ткани: нейронов, астроцитов, олигодендроцитов. В узком смысле нейрогенез обозначает образование новых нейронов. Показано, что даже во взрослом организме образуются новые нейроны из нейрональных прогениторных (стволовых) клеток – нейробласты, которые способны к самообновлению и являются мультипотентными (из них могут образовываться как нейроны, так и астроциты, и олигодендроциты). Образование новых нейронов происходит преимущественно в двух участках головного мозга: субвентрикулярной зоне, выстилающей боковые желудочки мозга, откуда нейробласты мигрируют в обонятельную луковицу по ростральному пути, и в субгранулярной зоне, являющейся частью зубчатой извилины гиппокампа [42]. Исследования подтверждают, что Церебролизин способен стимулировать нейрогенез и миграцию вновь образующихся нейронов в субвентрикулярной и субгранулярной зоне как у здоровых животных, так и на моделях патологии [47–49].

Надежный профиль безопасности, возможность длительного применения для пациентов всех возрастных групп выгодно отличает данный препарат от других ноотропных средств. Помимо этого необходимо подчеркнуть, что Церебролизин получается на основе технологии, гарантирующей отсутствие возможности переноса «прионовых болезней».

Проведенные клинические исследования эффективности Церебролизина в лечении разных форм деменции установили статистически достоверную эффективность данной терапии. Было показано, что Церебролизин повышает эффективность ассоциативных процессов в мозге (мышление), улучшает умственную активность, память, внимание, стабилизирует эмоциональный фон, способствует регрессу двигательных и экстрапирамидных расстройств [28–36]. В 2013 г. научной общественности был представлен Кохрановский обзор по сосудистой деменции [31]. Результаты испытаний продемонстрировали положительное воздействие Церебролизина на когнитивную и общую сферы деятельности у пациентов пожилого возраста с сосудистой деменцией легкой и умеренной степени выраженности. Метаанализ 6 исследований выявил преимущество Церебролизина во влиянии на общие когнитивные функции, определенные по MMSE и когнитивной подшкале оценочной шкалы нарушений при болезни Альцгеймера (ADAS-cog+). Улучшался также общий клинический статус пациентов, выраженный в соответствующих величинах. В 2007 г. был опубликован метаанализ, показавший эффективность препарата Церебролизин в лечении болезни Альцгеймера. Введение Церебролизина в течение 4 нед (по 30 мл Церебролизина в сутки 5 последовательных дней каждой недели) приводило к достоверному улучшению общеклинического состояния [32].

Таким образом, Церебролизин эффективно влияет на уровень общего функционирования, активности в повседневной жизни и, конечно, на улучшение когнитивных функций как у мужчин, так и у женщин. Рекомендуемый курс лечения Церебролизином для снижения КН на фоне сердечно-сосудистой патологии: от 5 мл внутримышечно или от 10 мл внутривенно ежедневно в течение 15 дней или 5 дней в неделю на протяжении 3 нед.

Заключение

Следует подчеркнуть, что, несмотря на широкомасштабную рекламную активность, в настоящее время длительную ЗГТ в постменопаузе получают менее 10% женщин во всем мире. Несмотря на 40-летнюю историю использования и большое количество исследований в проблеме ЗГТ остается много спорного и нерешенного. Как это ни парадоксально, но представители различных клинических школ поразному отвечают даже на такие базисные вопросы, как: «Когда начинать ЗГТ?», «Как долго продолжать ЗГТ?». Врачи также отличаются большим или меньшим консерватизмом в вопросе об относительных противопоказаниях к такому лечению. В любом случае решение о проведении ЗГТ – это совместное решение пациентки и врача, причем врачу необходимо не только оценить показания, противопоказания к ЗГТ, но и предоставить женщине всю необходимую для принятия решения информацию. В частности, пациентка должна знать о том, что планируемое лечение эффективно только в отношении психовегетативных проявлений дефицита эстрогенов и в профилактике остеопороза. В то же время протективный эффект в отношении болезни Альцгеймера или рака толстого кишечника нельзя считать доказанным, а вопрос о степени риска рака молочной железы и эндометрия остается открытым.

Врач также должен предоставить пациентке достоверную информацию о том, имеет ли она точно повышенный

риск осложнений, связанных с дефицитом эстрогенов, а также обязательно оценить риск развития и смерти от ИБС или инсульта при наличии у женщины дислипидемии или сахарного диабета при наличии ожирения. В случае выявления высокого риска ССЗ пациентке необходимо рекомендовать консультацию кардиолога или терапевта и только после этого решать вопрос о приемлемости ЗГТ.

Назначение препарата нейротрофического и нейропротективного действия, такого как Церебролизин, эффективно улучшает состояние когнитивных функций. Церебролизин доказанно повышает эффективность ассоциативных процессов в мозге (мышление), улучшает умственную активность, память, внимание, стабилизирует эмоциональный фон.

Литература/References

1. World Population Ageing. United Nations publication 2009; Sales No. E.10.XIII.5
2. Практические рекомендации. Ведение женщин в пери- и постменопаузе. Москва 2010. Под ред. В.П.Сметник, Л.М.Ильина. Ярославль: Литера», 2010; с. 222. / Prakticheskie rekomendatsii. Vedenie zhenshchin v peri- i postmenopauze. Moskva 2010. Pod red. V.P.Smetnik, L.M.Il'ina. Iaroslavl': Litera», 2010; s. 222. [in Russian]
3. Чазова И.Е., Сметник В.П., Балан В.Е. и др. Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в пери- и постменопаузе: консенсус российских кардиологов и гинекологов. Проблемы репродукции. 2008; 5: 79–87. / Chazova I.E., Smetnik V.P., Balan V.E. i dr. Vedenie zhenshchin s serdechno-sosudistym riskom v peri- i postmenopauze: konsensus rossiiskikh kardiologov i ginekologov. Problemy reproduktsii. 2008; 5: 79–87. [in Russian]
4. Salomon JA, Wang H, Freeman MK et al. Healthy life expectancy for 187 countries, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden Disease Study 2010. The Lancet 2012; 380: 2144–62.
5. Masson M, Siniawski D, Krauss J, Cagide A. Clinical Applicability of the Framingham 30-Year Risk Score. Usefulness in Cardiovascular Risk Stratification and the Diagnosis of Carotid Atherosclerotic Plaqu. Rev Esp Cardiol 2011; 64 (4): 305–11.
6. Sturdee DW, Pines A on behalf of the International Menopause Society Writing Group. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. Climacteric 2011; 14: 302–20.
7. Physicians' perception of guideline-recommended low-density lipoprotein target values: characteristics of misclassified patients). European Heart J 2010. doi:10.1093/eurheartj/ehq026
8. Brown S, Rosen CJ. Osteoporosis. Med Clin North Am 2003; 87: 1039–63.
9. Roussow JE, Anderson GL, Prentice RL et al. Writing group for the women\'s health initiative investigators. Risks and benefits of estrogen + progestin in healthy postmenopausal women. JAMA 2002; 288: 321–33.
10. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации. Под ред. Л.И.Беневоленской, О.М.Лесняк. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. / Osteoporoz. Diagnostika, profilaktika i lechenie. Klinicheskie rekomendatsii. Pod red. L.I.Benevolenskoi, O.M.Lesniak. M.: GEOTAR-Media, 2010. [in Russian]
11. Birns J, Morris R, Donaldson N, Kalra L. The effects of blood pressure reduction on cognitive function: a review of effects based on pooled data from clinical trials. J Hypertens 2006; 24: 1907–14.
12. Birns J, Kalra L. Cognitive function and hypertension. Human Hypertension 2009; 23: 86–96. .
13. O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B et al. Vascular cognitive impairment. Lancet Neurology 2003; 2: 89–98.
14. Штульман Д.Р., Левин О.С. Неврология. Справочник практического врача. М.: Медпресс-информ, 2008. / Shtul'man D.R., Levin O.S. Nevrologiia. Spravochnik prakticheskogo vracha. M.: Medpress-inform, 2008. [in Russian]
15. Trojano L, Incalzi RA, Acaforo D et al. Cognitive Impairment: a key feature of congestive heart failure in the elderly. J Neurol 2003; 250: 1456–63.
16. Jefferson A, Benjamin E. Cardiovascular disease, cognitive decline and dementia. Vascular cognitive impairment in clinical practice. Eds. L.Wahlung, T.Erkinjuntti, S.Gauthier. Cambridge, 2009; p. 166–77.
17. Cacciatore F, Abete P, Ferrara N et al. Congestive heartfailure and cognitive impairment in an older population. Am Geriatr Soc 1998; 46: 1343–8.
18. Pullicino PM, Hart J. Cognitive Impairment in congestive heart failure. Neurology 2001; 57: 1945–6.
19. Gorkin L, Norvell NK, Rosen RC et al. Assessment of quality of life as observed from the baseline data of the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD) trial quality of life substudy. Am J Cardiol 1993; 71: 1069–73.
20. Georgiadis D, Sievert M, Cencetti S et al. Cerebrovascular reactivity is impaired in patients with cardiac failure. Eur Heart J 2000; 21: 407–13.
21. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте. Методическое пособие для врачей. М., 2005. / Zakharov V.V., Iakhno N.N. Kognitivnye rasstroistva v pozhilom i starcheskom vozraste. Metodicheskoe posobie dlia vrachei. M., 2005. [in Russian]
22. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга. Эпидемиология. Основы профилактики. М.: МЕДпресс-информ, 2009. / Suslina Z.A., Varakin Iu.Ia., Vereshchagin N.V. Sosudistye zabolevaniia golovnogo mozga. Epidemiologiia. Osnovy profilaktiki. M.: MEDpress-inform, 2009. [in Russian]
23. Дамулин И.В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция. Под ред. Н.Н.Яхно. М., 2002; с. 85. / Damulin I.V. Bolezn' Al'tsgeimera i sosudistaia dementsiia. Pod red. N.N.Iakhno. M., 2002; s. 85. [in Russian]
24. Инсульт. Руководство. Под ред. Л.В.Стаховской, С.В.Котова. М.: МИА, 2014. / Insul't. Rukovodstvo. Pod red. L.V.Stakhovskoi, S.V.Kotova. M.: MIA, 2014. [in Russian]
25. Гомазков О.А. Нейротрофические и ростовые факторы мозга: регуляторная специфика и терапевтический потенциал. Успехи физиолог. наук. 2005; 36 (2): 1–25. / Gomazkov O.A. Neirotroficheskie i rostovye faktory mozga: reguliatornaia spetsifika i terapevticheskii potentsial. Uspekhi fiziolog. nauk. 2005; 36 (2): 1–25. [in Russian]
26. Гусев Е.И, Боголепова А.Н. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях. М.: МЕДпресс-информ, 2013. / Gusev E.I, Bogolepova A.N. Kognitivnye narusheniia pri tserebrovaskuliarnykh zabolevaniiakh. M.: MEDprecs-inform, 2013. [in Russian]
27. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001. / Gusev E.I., Skvortsova V.I. Ishemiia golovnogo mozga. M.: Meditsina, 2001. [in Russian]
28. Heiss WD et al. Cerebrolysin in Patients with acute Ischemic Stroke in Asia results of a double-blind, placebo controlled randomized trial. Stroke 2012; 43 (3): 631–6.
29. Гусев Е.И., Гехт А.Б. и др. Клинические и фармакоэкономические особенности применения Церебролизина в восстановительном лечении ишемического инсульта. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2007; 107 (10): 26–33. / Gusev E.I., Gekht A.B. i dr. Klinicheskie i farmakoekonomicheskie osobennosti primeneniia Tserebrolizina v vosstanovitel'nom lechenii ishemicheskogo insul'ta. Zhurn. nevrologii i psikhiatrii im. S.S.Korsakova. 2007; 107 (10): 26–33. [in Russian]
30. Guekht AB, Moessler H, Novak PH, Gusev EI. Cerebrolysin in Vascular Dementia: Improvement of Clinical Outcome in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Trial. J Stroke Cerebrovasc Dis 2010; p. 1–9. [in Russian]
31. Chen N et al. Cerebrolysin for vascular dementia (Review), The Cochrane Collaboration, 2013.
32. Wei Z, He Q, Wang B, Chen H. Meta-analysis: the efficacy of nootropic agent Cerebrolysin in the treatment of Alzheimer's disease, J Neural Transm 2007; 114 (5. Suppl.): 629–34.
33. Alvarez XA, Sampedro C, Figueroa J et al. Reductions in qEEG slowing over one year and after treatment with Cerebrolysin in patients with moderate-sever traumatic brain injury. J Neural Transm 2008; 115 (Suppl): 683–92.
34. Wang M et al. The effect observation of head injury treated with Cerebrolysin. J Xi'an Med University 1998; 19 (4).
35. Калын Я.Б., Сафарова Т.П. и др. Сравнительная эффективность и безопасность антидепрессивной моно- и мультимодальной терапии у пожилых больных депрессией. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.2014; 114 (6): 20–9. / Kalyn Ia.B., Safarova T.P. i dr. Sravnitel'naia effektivnost' i bezopasnost' antidepressivnoi mono- i mul'timodal'noi terapii u pozhilykh bol'nykh depressiei. Zhurn. nevrologii i psikhiatrii im. S.S.Korsakova.2014; 114 (6): 20–9. [in Russian]
36. Chen H et al. Trophic factors counteract elevated FGF-2-induced inhibition of adult neurogenesis. Neurobiol Aging 2007; 28 (8): 1148–62.
37. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гоголева И.В. Механизмы нейротрофического и нейропротекторного действия препарата церебролизин при ишемии головного мозга. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2014; 3 (Вып. 2): 43–50. / Gromova O.A., Torshin I.Iu., Gogoleva I.V. Mekhanizmy neirotroficheskogo i neiroprotektornogo deistviia preparata tserebrolizin pri ishemii golovnogo mozga. Zhurn. nevrologii i psikhiatrii im. S.S.Korsakova. 2014; 3 (Vyp. 2): 43–50. [in Russian]
38. Громова О.А., Третьяков В.Е., Мошковский С.А. и др. Олигипептидная мембранная фракция церебролизина (перевод). Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2006; 106 (7): 68–70. / Gromova O.A., Tret'iakov V.E., Moshkovskii S.A. i dr. Oligipeptidnaia membrannaia fraktsiia tserebrolizina (perevod). Zhurn. nevrologii i psikhiatrii im. S.S.Korsakova. 2006; 106 (7): 68–70. [in Russian]
39. Громова О.А. и др. Молекулярные механизмы воздействия аминокислот в составе Церебролизина на нейротрансмиссию. Нейротрофические и нейропротективные эффекты аминокислот. Трудный пациент. 2010; 8 (4): 25–31. / Gromova O.A. i dr. Molekuliarnye mekhanizmy vozdeistviia aminokislot v sostave Tserebrolizina na neirotransmissiiu. Neirotroficheskie i neiroprotektivnye effekty aminokislot. Trudnyi patsient. 2010; 8 (4): 25–31. [in Russian]
40. Громова О.А., Кудрин А.В. Новые грани молекулярной фармакологии нейротрофиков природного происхождения. Микроэлементы как компонент нейропротекторных лигандов (обзор). Междунар. мед. журн. 2001; 4: 441–5. / Gromova O.A., Kudrin A.V. Novye grani molekuliarnoi farmakologii neirotrofikov prirodnogo proiskhozhdeniia. Mikroelementy kak komponent neiroprotektornykh ligandov (obzor). Mezhdunar. med. zhurn. 2001; 4: 441–5. [in Russian]
41. Громова О.А., Красных Л.М., Гусев Е.И., Никонов А.А., Витаминная активность церебролизина. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2005; 5: 59–61. / Gromova O.A., Krasnykh L.M., Gusev E.I., Nikonov A.A., Vitaminnaia aktivnost' tserebrolizina. Zhurn. nevrologii i psikhiatrii im. S.S.Korsakova. 2005; 5: 59–61. [in Russian]
42. Muresanu DF, Buzoianu A, Florian SI, von Wild T. Towards a roadmap in brain protection and recovery. J Cell Mol Med 2012; 16 (12): 2861–71.
43. Masliah E, DTez-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.
44. 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.
45. Hampson DR, Windisch M, Baskys A. Increased binding of BDNF to TrkB induced by the antidemetia drug Cerebrolysin. Soc Neurosci 1997; 23: 1896.
46. Ma DK, Bonaguidi MA, Ming GL, Song H. Adult neural stem cells in the mammalian central nervous system. Cell Res 2009; 19: 672–82.
47. Rockenstein E et al. Effects of Cerebrolysin on neurogenesis in an APP transgenic model of Alzheimer's disease. Acta Neuropathol 2007; 113: 265–83.
48. Zhang Y et al. Improvement in functional recovery with administration of Cerebrolysin after experimental closed head injury. J Neurosug 2013; 118: 1343–55.
49. Zhang C, Chopp M et al. Cerebrolysin Enhances Neurogenesis in the Ischemic Brain and Improves Functional Outcome After Stroke. J Neurosci Res 2010; 88: 3275–81.
50. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. Circulation 2007; 116: 85–97.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Шишкова Вероника Николаевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. нейрореабилитации ГБУЗ Центр патологии речи и нейрореабилитации. E-mail: Veronika-1306@mail.ru

Эффективность и безопасность комбинированной терапии астенического состояния с применением пирацетама и витаминов группы В в общей медицинской сети

О.Р.Добрушина[1], В.Э.Медведев[2]

[1]ООО Международный институт психосоматического здоровья. 107031, Россия, Москва, Неглинная ул., д. 14, стр. 1а, под. 7;
[2]ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов. 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

В ходе проведенного сравнительного исследования получены достоверные данные о том, что включение поливитаминного комплекса в комплексную терапию неврастении способствует ускорению редукции психопатологических симптомов.
Ключевые слова: неврастения, астенические состояния, комплексная терапия.
medvedev_ve@pfur.ru
Для цитирования: Добрушина О.Р., Медведев В.Э. Эффективность и безопасность комбинированной терапии астенического состояния с применением пирацетама и витаминов группы В в общей медицинской сети. Consilium Medicum. 2016; 18 (3):

The efficacy and safety of combination therapy of asthenic state with piracetam and B vitamins in the overall health network

O.R.Dobrushina[1], V.E.Medvedev[2]

[1]International Institute of Psychosomatic Health. 107031, Russian Federation, Moscow, Neglinnaia ul., d. 14, str. 1a, pod. 7;
[2]People's Friendship University of Russia. 117198, Russian Federation, Moscow, ul. Miklukho-Maklaya, d. 6

In the course of pilot naturalistic comparative trial, the authentic data were obtained that inclusion of polyvitaminic complex into complex therapy of neurasthenia contributes to reduction of severity of psychopathological symptoms.
Key words: neurasthenia, asthenic states, complex therapy.
medvedev_ve@pfur.ru
For citation: Dobrushina O.R., Medvedev V.E. The efficacy and safety of combination therapy of asthenic state with piracetam and B vitamins in the overall health network. Consilium Medicum. 2016; 18 (3):

Проблема лечения астенических состояний является одной из самых трудных в работе врача общей практики.

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) состояния, основным проявлением которых является астения, рассматриваются в рубриках «Неврастения» (F48.0), «Психастения» (F48.8) и «Органическое эмоционально-лабильное (астеническое) расстройство» (F06.6). Другие астенические расстройства, выделенные в классификации, включают: «Синдром усталости после вирусной инфекции» (G93.3), «Недомогание и утомляемость» (R53) и «Переутомление» (Z73.0).

Частота встречаемости данной патологии достаточно высока и колеблется в общемедицинской практике в диапазоне от 15 до 57% [1, 12]. По данным Всемирной организации здравоохранения распространенность только одного вида астенических расстройств – неврастении – среди пациентов общей медицинской практики в среднем составила 1,3–5,2%.

Определяющими для астении являются постоянные жалобы на истощение после минимальных усилий в сочетании не менее чем с двумя из перечисленных жалоб: мышечные боли, головокружение, головная боль напряжения, нарушения сна, неспособность расслабиться, раздражительность, диспепсия. Помимо этого клинически неврастения проявляется повышенной утомляемостью с повышенной возбудимостью и/или слезливостью, неустойчивым настроением, непереносимостью яркого света, громких звуков, резких запахов. Нередко наблюдаются головные боли, расстройства сна в виде постоянной сонливости или упорной бессонницы, вегетативные нарушения. У больных отмечается изменение психического состояния в зависимости от атмосферного давления.

Очевидно, что клинические астенические симптомы представляют наименее специфичные из всех психических нарушений и рассматриваются некоторыми авторами как «базовые» при других расстройствах, иногда предшествующие или определяющие и почти всегда завершающие течение любого заболевания [4, 8, 11].

Современные научные представления предполагают полиэтиологическую природу астенических расстройств с вовлечением разнообразных нейрохимических систем, воздействие на которые может приводить к уменьшению выраженности психопатологической симптоматики.

Большое многообразие патогенетических механизмов развития неврастенических состояний способствует формированию разных подходов к лечению и использованию лекарственных препаратов разных классов (психостимуляторов, ноотропов, антидепрессантов, транквилизаторов и т.д.), которые в разной степени эффективно воздействуют на гетерогенные проявления астенической симптоматики. Некоторые средства (бензодиазепиновые транквилизаторы, антидепрессанты с седативным эффектом, антиконвульсанты и нейролептики, барбитурат- и этанолсодержащие препараты), у некоторых пациентов могут усиливать ощущение усталости и когнитивные дисфункции как в начале лечения, так и при длительном применении, а также при передозировке [1, 2, 13].

Сегодня в общей медицинской практике наиболее часто назначаемыми лекарственными средствами для терапии астений являются ноотропные препараты (пирацетам, гопантеновая кислота и т.д.), которые осуществляют целенаправленное фармакологическое воздействие на когнитивные функции и проявления психического и неврологического дефицита за счет активирующего специфического влияния на высшие интегративные функции мозга [5, 9, 10]. Однако, как показывает опыт практических врачей, их амбулаторное применение далеко не всегда является эффективным и оправданным [12].

На основании литературных данных, указывающих на то, что поливитаминные добавки могут способствовать улучшению настроения и когнитивных функций [15, 30], можно предположить, что добавление препаратов, содер-

Таблица 1. Социодемографические характеристики пациентов двух групп

Параметр	Характеристика	Группа			
		основная		сравнения	
		абс.	%	абс.	%
Пол	Мужчины	11	36,7	10	35,3
	Женщины	19	63,3	20	66,7
Возраст	Менее 30 лет	11	36,7	12	40
	От 30 до 39 лет	19	63,3	18	60
Образование	Среднее	2	6,7	3	10
	Неполное высшее	3	10	2	6,7
	Высшее	25	83,3	25	83,3
Семейный статус	В браке	14	46,7	15	50
	Одинок/а, в разводе, вдов/а	16	53,3	15	50
Профессиональный статус	Работает	24	80	23	76,7
	Домохозяйка	6	20	7	23,3

жащих эти нутриенты, будет способствовать уменьшению симптомов астении [14, 15, 31].

В то же время информации об эффективности и безопасности применения сочетанного (ноотропы и поливитаминные комплексы) лечения неврастении недостаточно.

Целью пилотного сравнительного исследования являлось изучение терапевтической эффективности и переносимости комплексной терапии неврастении с применением ноотропного препарата пирацетам и мультивитаминного комплекса в качестве дополнительного средства.

Материалы и методы

В исследование включались пациенты обоего пола в возрасте старше 18 лет, соответствующие критериям неврастении по МКБ-10, обратившиеся за специализированной помощью в Международный институт психосоматического здоровья (Москва) и в поликлиническое отделение Городской клинической больницы им. М.Е.Жадкевича (Москва), не получавшие психотропную терапию на протяжении предшествующих 6 мес и давшие информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование не включались больные с психическими расстройствами, не соответствующими критериям включения, беременные и кормящие женщины, а также пациенты с тяжелыми и/или декомпенсированными на момент обращения соматоневрологическими заболеваниями.

Для исключения тревожного или депрессивного генеза психопатологической симптоматики на скрининговом визите дополнительно использовался Госпитальный опросник тревоги и депрессии (HADS).

С целью снижения вероятности наличия и/или влияния на психическое состояние латентной, манифестирующей или декомпенсированной сопутствующей соматической, неврологической и эндокринологической патологии предельный возраст участия в исследовании был ограничен 40 годами.

Основным методом диагностики являлся клинико-психопатологический с привлечением данных психометрического исследовании: Шкала астенического состояния – ШАС; Л.Д.Майкова, Т.Г.Чертова), Субъективная шкала оценки астении (MFI-20), визуальная аналоговая шкала (ВАШ), Шкала общего клинического впечатления (CGI) для оценки динамики состояния на фоне проводимой терапии. Для определения динамики когнитивных нарушений использовалась батарея тестов: беглости речевых ответов, Струпа, ассоциативные ряды.

Заключение о соматическом состоянии пациентов проводилось на основании данных медицинской документации, рутинных лабораторных и инструментальных методов обследования с использованием, при наличии показаний, высокотехнологических технологий (магнитно-резонансная томография, компьютерная томография, допплерография, сцинтиография и т.д.)

Из включенных в исследование пациентов были сформированы 2 группы по 30 наблюдаемых каждая. Терапия неврастении осуществлялась наиболее популярным ноотропным препаратом с антиастеническим эффектом (пирацетам, 2,4 г/сут) [2, 13]. При этом в основной группе в качестве адъювантного средства назначался поливитаминный комплекс Берокка Плюс (1 растворимая таблетка в сутки), состоящий из всех известных витаминов группы В и витамина С в терапевтических дозировках, а также микроэлементов, которые выступают в синергии с витаминами группы В [3, 7, 16–29]. В группе сравнения пациенты получали монотерапию пирацетамом. Длительность терапии составляла 1 мес (30 дней).

Эффективность терапии оценивалась на плановых визитах: Н (неделя) 0, Н1, Н2, Н3, Н4 (30-й день) по шкале ВАШ, CGI.

Безопасность и переносимость терапии оценивались на основании спонтанных жалоб больного и данных клинических и параклинических (магнитно-резонансная томография, энцефалограмма, транскраниальное дуплексное сканирование сосудов головного мозга) соматических исследований, включавших регистрацию частоты сердечных сокращений, систолического и диастолического артериального давления в положении лежа и стоя, ортостатическую пробу, клинический и биохимический анализы крови, стандартную 12-канальную электрокардиографию в покое.

Дополнительно оценивалась приверженность терапии по показателю соблюдения режима и дозировки препаратов.

Полученный материал обрабатывался с помощью программы Statistica (StatSoft Inc., США). Достоверность различий рассчитывалась при помощи теста Колмогорова–Смирнова.

Результаты исследования

В исследование были включены 60 пациентов (по 30 в основную и контрольную группы).

Средний возраст больных в основной группе составил 31,2±3,2 года, в контрольной – 32,4±3,1 года. Средняя длительность неврастенического состояния – 1,9±1,5 и 2,0±0,9 мес соответственно. Причина развития заболевания – повышенные нагрузки на нервную систему (перегрузка на рабочем месте, сложности в семье).

Сопоставимые социодемографические (пол, средний возраст) и клинико-динамические (длительность заболевания, число госпитализаций) характеристики пациентов обеих групп (табл. 1.) позволяют рассчитывать на валидность полученных результатов.

Рис. 1. Динамика среднего суммарного балла ШАС в течение 4 нед терапии в основной (n=30) и контрольной (n=30) группах.

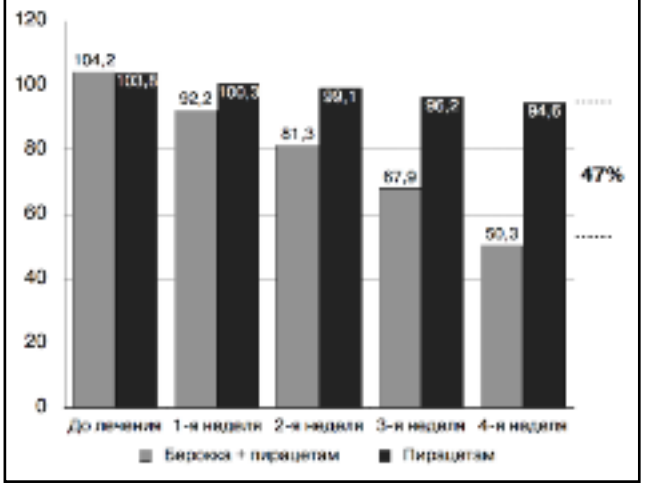
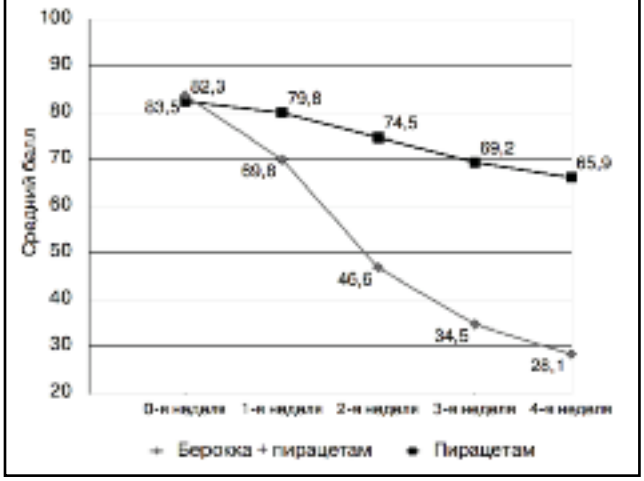


Рис. 2. Динамика среднего суммарного балла MFI-20 в течение 4 нед терапии в основной (n=30) и контрольной (n=30) группах.



Клиническая картина развившейся на фоне перенесенного психоэмоционального стресса (затянувшийся конфликт в семье, авральный режим работы и т.д.) неврастении характеризовалась повышенной психомоторной утомляемостью, слабостью в теле после минимальных физических усилий или умственной работы, снижением концентрации внимания, скорости ассоциативных процессов, неприятными (боль, напряженность) ощущениями в мышцах в сочетании со снижением профессиональной продуктивности. Также пациентов беспокоили ощущения головокружения, диспепсия, раздражительность, снижение чувства удовольствия, эпизодическая тревога по поводу привычных бытовых событий или взаимоотношений. Нарушения сна носили неустойчивый (гипо-, гиперсомния), периодический и кратковременный характер.

Согласно ШАС отмечается разная динамика состояния пациентов 2 групп (рисунок 1): в основной группе редукция астенической симптоматики достоверно превосходит таковую в контрольной группе (p<0,05). Кроме того, к моменту окончания исследования уменьшение среднего балла в основной группе является статистически значимым (p<0,001), в отличие от контрольной группы, где наблюдается лишь тенденция к снижению этого показателя.

Аналогичная динамика выраженности астенической симптоматики регистрируется по MFI-20 (рис. 2). К концу исследования только в основной группе средний балл достигает значения клинической нормы (менее 30).

Редукция основных проявлений неврастенического синдрома (слабость, утомляемость, психическая заторможенность и тревожность) по ВАШ в группах носила разнонаправленный характер (рис. 3–6). В частности, в обеих группах наблюдается достоверное уменьшение выраженности таких симптомов, как слабость, утомляемость и психическая заторможенность, однако лишь по последним двум отмечается статистически значимое различие (p<0,001) по конечным показателям.

В то же время при достоверном уменьшении выраженности тревожности у пациентов основной группы (см. рис. 6), в контрольной группе, напротив, пациентами фиксируется увеличение чувства тревоги, что, возможно, обусловлено существенным психостимулирующим эффектом пирацетама [6, 10].

Некоторые отличия в изменении величины среднего балла отмечаются на протяжении исследования по CGI-S. В основной группе статистически значимое уменьшение выраженности неврастенической симптоматики регистрируется на 1-й неделе, в то время как в контрольной группе – на 2-й неделе терапии. К окончанию исследования показатель уменьшения тяжести состояния больных в основной группе достоверно превосходит таковой в контрольной (-64,5% vs. -52,2% соответственно, p<0,05).

Рис. 3. Динамика среднего суммарного балла показателя «слабость» по ВАШ в течение 4 нед терапии в основной (n=30) и контрольной (n=30) группах.

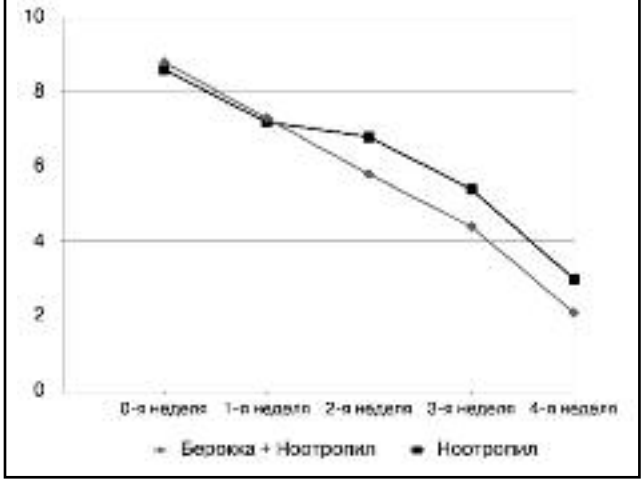
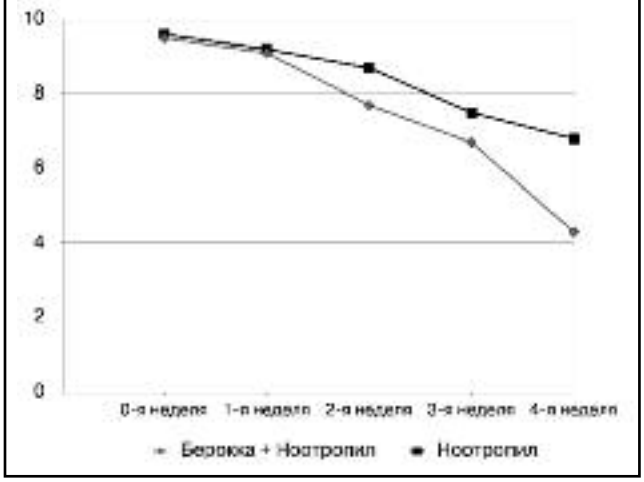


Рис. 4. Динамика среднего суммарного балла показателя «утомляемость» по ВАШ в течение 4 нед терапии в основной (n=30) и контрольной (n=30) группах.



Также следует обратить внимание на положительное влияние присоединения терапии поливитаминным комплексом на показатели нарушенных при неврастении ког-

Рис. 5. Динамика среднего суммарного балла показателя «психическая заторможенность» по ВАШ в течение 4 нед терапии в основной (n=30) и контрольной (n=30) группах.

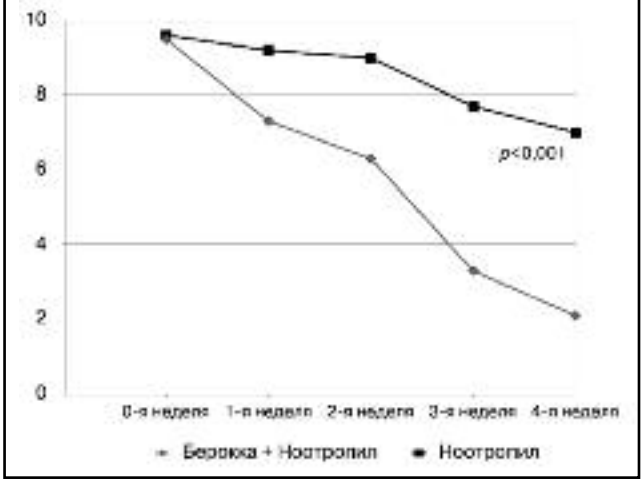


Рис. 6. Динамика среднего суммарного балла показателя «тревожность» по ВАШ в течение 4 нед терапии в основной (n=30) и контрольной (n=30) группах.

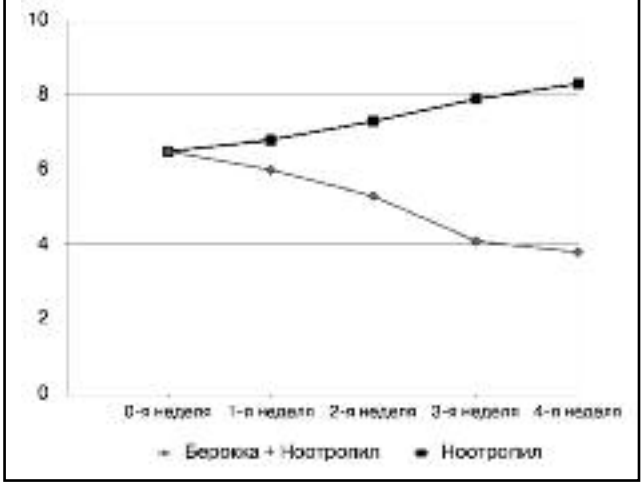
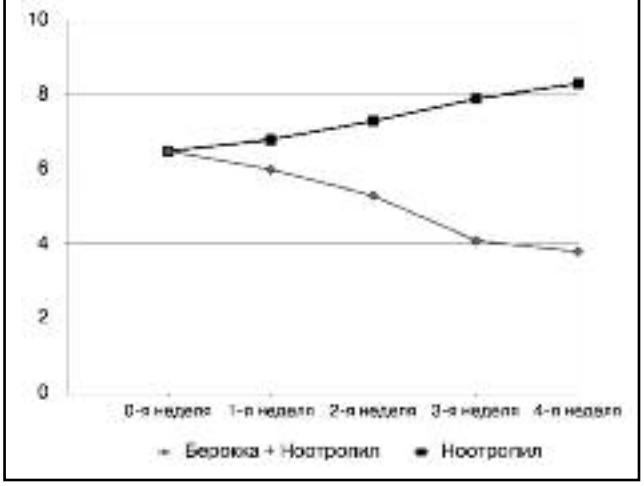


Рис. 6. Динамика среднего суммарного балла показателя «тревожность» по ВАШ в течение 4 нед терапии в основной (n=30) и контрольной (n=30) группах.



нитивных функций у пациентов. Данные, полученные в ходе исследования, свидетельствует о достоверно более выраженном положительном эффекте терапии с применением Берокка Плюс как в отношении исходных показателей, так и в сравнении с динамикой в контрольной группе (рис. 7, 8).

Рис. 7. Динамика состояния пациентов по тесту беглости речевых ответов

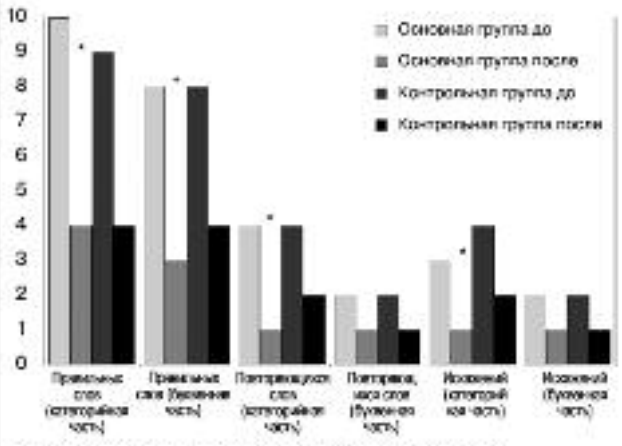
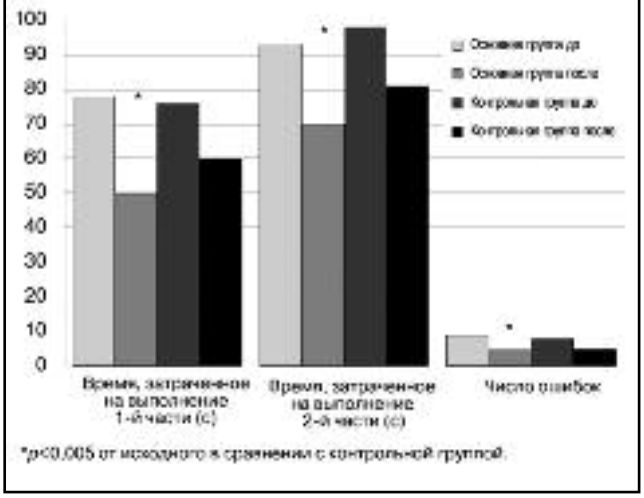


Рис. 8. Динамика состояния пациентов в 2 группах по тесту Струпа



Переносимость терапии в обеих группах была хорошей. Связанных с препаратами нежелательных явлений (НЯ), послуживших причиной преждевременного прекращения терапии, не отмечалось. Все НЯ носили транзиторный и/или дозозависимый характер. Отмена терапии не сопровождалась развитием признаков синдрома отмены (физический дискомфорт, головные и мышечные боли, раздражительность, нарушения сна, усиление тревоги). В то же время спектр НЯ в группах отличался (табл. 2).

Исходя из данных, представленных в табл. 2, можно отметить, что дополнительный прием поливитаминного комплекса снижает вероятность возникновения таких НЯ пирацетама, как головная боль, трудности засыпания и усиление тревоги и раздражительность.

Обсуждение

В ходе проведенного сравнительного наблюдательного исследования получены достоверные данные о том, что включение поливитаминного комплекса Берокка Плюс (1 растворимая таблетка в суки) в 30-дневную комплексную с пирацетамом терапию неврастении достоверно способствует уменьшению тяжести психопатологических симптомов на 47%.

Эффект препарата реализуется в том числе за счет улучшения когнитивных функций больных, уменьшения утомляемости, неприятных (боль, напряжение) ощущений в теле, тревожности, нарушений сна и нивелирования НЯ

Таблица 2. Переносимость терапии в основной группе и группе сравнения

	Основная группа, %	Группа сравнения, %	*p*
Число пациентов с НЯ	23,3	30	<0,001
Головная боль	2,9	8,6	<0,001
Ранняя инсомния	8,6	14,3	<0,05
Головокружение	2,9	0	недостоверно
Усиление тревоги	13,3	23,3	недостоверно
Раздражительность	16,7	26,6	<0,05

(тревожность, раздражительность, трудности засыпания) ноотропного средства.

Повышение эффективности и переносимости антиастенической терапии в перспективе позволит достичь более значимого улучшения качества жизни больных.

Таким образом, препарат Берокка Плюс может быть рекомендован в качестве адъювантного средства при терапии неврастении ноотропными средствами [3, 6, 7].

Литература/References

1. Вельтищев Д.Ю. Прошлое и настоящее диагноза неврастении. Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. 2013; 15 (1). / Vel'tishchev D.Iu. Proshloe i nastoiashchee diagnoza nevrastenii. Psychiatry and Psychopharmacotherapy (P.B.Gannushkin Journal). 2013; 15 (1). [in Russian]
2. Гусев В.В., Львова О.А. Современные подходы к терапии астенического синдрома. Consilium Medicum. 2013; 15 (1): 60–4. / Gusev V.V., L'vova O.A. Sovremennye podkhody k terapii astenicheskogo sindroma. Consilium Medicum. 2013; 15 (1): 60–4. [in Russian]
3. Кардашян Р.А., Добрушина О.Р., Медведев В.Э. Купирование симптомов неврастении в общей медицинской практике. Лечащий врач. 2015; 12: 63–7. / Kardashian R.A., Dobrushina O.R., Medvedev V.E. Kupirovanie simptomov nevrastenii v obshchei meditsinskoi praktike. Lechashchii vrach. 2015; 12: 63–7. [in Russian]
4. Медведев В.Э. Психические расстройства у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями: возможности профилактической и купирующей терапии ноотропными препаратами. CardioСоматика. 2012; 3 (1): 22–8. / Medvedev V.E. Psikhicheskie rasstroistva u patsientov s serdechno-sosudistymi zabolevaniiami: vozmozhnosti profilakticheskoi i kupiruiushchei terapii nootropnymi preparatami. Cardiosomatics. 2012; 3 (1): 22–8. [in Russian]
5. Медведев В.Э., Фролова В.И., Епифанов А.В. Новые возможности фармакотерапии психических расстройств у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2014; 114 (9): 30–7. / Medvedev V.E., Frolova V.I., Epifanov A.V. Novye vozmozhnosti farmakoterapii psikhicheskikh rasstroistv u patsientov s serdechno-sosudistymi zabolevaniiami. Zhurn. nevrologii i psikhiatrii im. C.C.Korsakova. 2014; 114 (9): 30–7. [in Russian]
6. Медведев В.Э. Новые возможности лечения астенических расстройств в психиатрической, неврологической и соматической практике. Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б.Ганнушкина. 2013; 15 (4): 53–9. / Medvedev V.E. Novye vozmozhnosti lecheniia astenicheskikh rasstroistv v psikhiatricheskoi, nevrologicheskoi i somaticheskoi praktike. Psychiatry and Psychopharmacotherapy (P.B.Gannushkin Journal). 2013; 15 (4): 53–9. [in Russian]
7. Медведев В.Э. Предпосылки использования витаминных комплексов в адъювантной терапии психических расстройств. Лечащий врач. 2015; 9. / Medvedev V.E. Predposylki ispol'zovaniia vitaminnykh kompleksov v ad"iuvantnoi terapii psikhicheskikh rasstroistv. Lechashchii vrach. 2015; 9. [in Russian]
8. Медведев В.Э. Психические расстройства у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями: возможности профилактической и купирующей терапии ноотропными препаратами. CardioSomatica. 2012; 1: 22–8. / Medvedev V.E. Psikhicheskie rasstroistva u patsientov s serdechno-sosudistymi zabolevaniiami: vozmozhnosti profilakticheskoi i kupiruiushchei terapii nootropnymi preparatami. Cardiosomatics. 2012; 1: 22–8. [in Russian]
9. Медведев В.Э., Зверев К.В., Епифанов А.В. и др. Возможности ноотропной терапии пограничных психических расстройств у пациентов, перенесших острый коронарный синдром в условиях кардиологического стационара. Архивъ внутренней медицины. 2013; 1: 40–8. / Medvedev V.E., Zverev K.V., Epifanov A.V. i dr. Vozmozhnosti nootropnoi terapii pogranichnykh psikhicheskikh rasstroistv u patsientov, perenesshikh ostryi koronarnyi sindrom v usloviiakh kardiologicheskogo statsionara. Arkhiv" vnutrennei meditsiny. 2013; 1: 40–8. [in Russian]
10. Медведев В.Э. Ноотропные препараты и нейропротекторы в лечении психических расстройств (учебное пособие). М., 2015. / Medvedev V.E. Nootropnye preparaty i neiroprotektory v lechenii psikhicheskikh rasstroistv (uchebnoe posobie). M., 2015. [in Russian]
11. Пизова Н.В. Клиника, диагностика и лечение синдрома хронической усталости. Медицинский совет. 2015; 2: 48–52. / Pizova N.V. Klinika, diagnostika i lechenie sindroma khronicheskoi ustalosti. Meditsinskii sovet. 2015; 2: 48–52. [in Russian]
12. Пизова Н.В. Утомляемость, астения и хроническая усталость. Что это такое? Consilium Medicum. 2012; 14 (2): 61–4. / Pizova N.V. Utomliaemost', asteniia i khronicheskaia ustalost'. Chto eto takoe? Consilium Medicum. 2012; 14 (2): 61–4. [in Russian]
13. Путилина М.В. Особенности терапии астенических расстройств. Consilium Medicum. Неврология и Ревматология (Прил.). 2010; 1. / Putilina M.V. Osobennosti terapii astenicheskikh rasstroistv. Consilium Medicum. Neurology and Rheumatology (Suppl.). 2010; 1. [in Russian]
14. Carroll D, Ring Ch, Suter M, Willemsen G. The effects of an oral multivitamin combination with calcium, magnesium, and zinc on psychological well-being in healthy young male volunteers: a double-blind placebo-controlled trial. Psychopharmacology 2000; 150: 220–5.
15. Durga J, van Boxtel MPJ, Schouten EG et al. Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial: a randomised, double blind, controlled trial. Lancet 2007; 369: 208–16.
16. Institute of Medicine (IOM). Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington, DC, USA: National Academy Press, 1998.
17. Institute of Medicine (IOM). Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium and Carotenoids. Washington, DC, USA: National Academy Press, 2000.
18. Harris E, Kirk J, Rowsell R et al. The effect of multivitamin supplementation on mood and stress in healthy older men. Hum Psychopharmacol Clin Exp 2011; 26: 560–7.
19. Haskell CF, Robertson B, Jones E et al. Effects of a multi—Vitamin/mineral supplement on cognitive function and fatigue during extended multi—Tasking. Hum Psychopharmacol Clin 2010; 25: 448–61.
20. Kennedy DO, Haskell CF. Vitamins and cognition: What is the evidence? Drugs 2011; 71: 1957–71.
21. Kennedy DO, Veasey R, Watson A et al. Effects of high-dose B vitamin complex with vitamin C and minerals on subjective mood and performance in healthy males. Psychopharmacology 2010; 211: 55–68.
22. Kennedy DO, Veasey RC, Watson AW et al. Vitamins and psychological functioning: A mobile phone assessment of the effects of a B vitamin complex, vitamin C and minerals on cognitive performance and subjective mood and energy. Hum Psychopharmacol Clin Exp 2011; 26: 538–47.
23. Mattson MP, Shea TB. Folate and homocysteine metabolism in neural plasticity and neurodegenerative disorders. Trends Neurosci 2003; 26: 137–46.
24. McGarel C, Pentieva K, Strain JJ, McNulty H. Emerging roles for folate and related B-vitamins in brain health across the lifecycle. Proc Nutr Soc 2015; 74 (1): 46–55.
25. Nelson MV, Bailie G. A survey of pharmacists recommendations for food supplements in the U.S.A. and U.K. J Clin Pharm Ther 1990; 15: 131–9.
26. Popovic IC. Associations neurotropes de vitamines et de sels mineraux dans la therapeutique anti-stress. /Schweizer Zeitschr Ganzheits Med 1993; 3: 140–43.
27. Ranelli PL, Dickerson RN, White KG. Use of vitamin and mineral supplements by pharmacy students. Am J Hosp Pharm 1993; 50: 674–8.
28. Rosenberg IH, Miller JW. Nutritional factors in physical and cognitive functions of elderly people. Am J Clin Nutr 1992; 55: 1237–43.
29. Selishchev GS, Petchot-Bacque J-P, Volkov AK et al. An open non-comparative study on the efficacy of an oral multivitamin combination containing calcium and magnesium on persons permanently exposed to occupational stress-predisposing factors. J Clin Res 1998; 1: 303–15.
30. Scholey A, Bauer I, Neale Ch et al. Acute Effects of Different Multivitamin Mineral Preparations with and without Guaran3 on Mood, Cognitive Performance and Functional Brain Activation. Nutrients 2013; 5: 3589–604.
31. Sobal J, Daly MP. Vitamin/mineral supplement use among general practice patients in the United Kingdom. Fam Pract 1990; 7: 181–3.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Добрушина Ольга Роландовна – канд. мед. наук, Международный институт психосоматического здоровья. E-mail: sar_2003@mail.ru

Медведев Владимир Эрнстович – канд. мед. наук, доц. каф. психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии ФПКМР Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: medvedev_ve@pfur.ru

Эпикондилиты: актуальные вопросы диагностики и лечения на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи

Д.И.Трухан✉

ФГБОУ ВО Омский государственный медицинский университет Минздрава России. 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12

Самой распространенной причиной боли в локте являются эпикондилиты. Эпикондилиты области локтевого сустава являются распространенной, имеющей характерные диагностические признаки и позитивно реагирующей на проводимую терапию формой периартикулярной патологии. Наличие в арсенале врача первого контакта различных форм гомеопатического препарата Траумель С расширяет его терапевтические возможности и позволяет повысить качество и эффективность медицинской помощи пациентам на этапе первичной медико-санитарной помощи.
Ключевые слова: первичная медико-санитарная помощь, эпикондилит, диагностика, лечение, Траумель С.

✉dmitry_trukhan@mail.ru
Для цитирования: Трухан Д.И. Эпикондилиты: актуальные вопросы диагностики и лечения на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. Consilium Medicum. 2016; 18 (9):

Epicondylitis: current issues of diagnosis and treatment in phase of rendering primary health care

D.I.Trukhan✉

Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 644043, Russian Federation, Omsk, ul. Lenina, d. 12

The most common cause "pain in the elbow" is epicondylitis. Epicondylitis of the elbow area are common, having a characteristic diagnostic signs and reacting positively to treatment form periarticular pathology. The presence in the arsenal of the first contact doctor various forms of homeopathic medication Traumeel S expands its therapeutic potential and to improve health care quality and efficiency for patients in primary health care.
Key words: primary health care, epicondylitis, diagnosis, treatment, Traumeel S.

✉dmitry_trukhan@mail.ru
For citation: Trukhan D.I. Epicondylitis: current issues of diagnosis and treatment in phase of rendering primary health care. Consilium Medicum. 2016; 18 (9):

Первичная медико-санитарная помощь (ПМСП) является основой системы оказания медицинской помощи и оказывается в амбулаторных условиях и в условиях дневного стационара. ПМСП оказывается врачами первого контакта: терапевтами, участковыми терапевтами, педиатрами, участковыми педиатрами и врачами общей практики (семейными врачами). Одним из основных направлений реформирования ПМСП является переход к организации ПМСП по принципу семейного врача (врача общей практики). Это предполагает значительное расширение функций, выполняемых врачами первого контакта (участковый терапевт, врач общей практики, участковый педиатр).

Основным действующим лицом ПМСП становится врач общей практики (семейный врач), оказывающий населению многопрофильную амбулаторную медицинскую помощь. Объем лечебно-диагностических манипуляций, которые обязан выполнять врач общей практики, очень разнообразен и позволяет расширить объемы медицинской помощи при неврологической, хирургической патологиях, травмах, ревматических и эндокринных заболеваниях, болезнях ЛОР-органов, патологии глаз, урологических и кожных болезнях, что приводит к изменению структуры амбулаторного приема, оптимизирует использование консультаций узких специалистов. Опыт работы врачей общей практики показывает, что они берут на себя более 1/3 посещений к врачам-специалистам, соответственно уменьшая число направлений на консультации и повышая удовлетворенность пациентов в отдельных видах специализированной помощи.

Боль является одним из самых распространенных симптомов в современной клинической практике и одной из наиболее частых причин, по которой люди обращаются за медицинской помощью. Для многих заболеваний характерна определенная схема возникновения и развития боли, которая нередко является патогномоничной. При наличии у пациента боли врач всегда должен анализировать их, учитывая следующие характеристики: начало, развитие, миграцию, характер, интенсивность, локализацию и иррадиацию, продолжительность, причины усиления и облегчения болей [1].

Боль в локте встречается у пациентов достаточно часто, однако в большинстве случаев пациент связывает ее появление с реальным/мнимым ушибом, считает, что боль «вот-вот пройдет» и не обращается за медицинской помощью. Вместе с тем боль в локте часто снижает качество жизни и трудоспособность пациента. Недиагностированная и, соответственно, нелеченая боль может приобретать хронический характер, и сопровождается развитием астено-невротического синдрома, тревоги и депрессии.

В ряде публикаций подчеркивается актуальность проблемы диагностики и лечения боли в локте [2–6]. Вместе с тем эта проблема нуждается в дополнительной актуализации непосредственно для практики врача первого контакта на этапе оказания ПМСП.

Прежде всего необходимо отметить, что первичный остеоартроз/остеоартрит и артриты локтевого сустава наблюдаются достаточно редко [7, 8]. В области локтевого сустава берут начало сильные мышцы – сгибатели и разгибатели кисти. Большая нагрузка на мышцы предплечья способствует частому развитию тендинопатий/энтезопатий и бурситов. Наиболее частыми вариантами тендинопатий/энтезопатий в области локтевого сустава являются латеральный (ЛЭ) и медиальный эпикондилиты (МЭ). Эпикондилиты области локтевого сустава – одна из наиболее частых форм мягкотканных периартикулярных поражений.

Эпикондилиты являются самой распространенной причиной боли в локте среди всех слоев населения [9]. Они возникают с одинаковой частотой как у женщин, так и у мужчин с максимальной частотой распространения среди людей в возрасте от 34 до 54 лет [10]. В основе заболевания лежат дегенеративно-воспалительные изменения в месте прикрепления к плечевой кости (в области локтевого сустава) сухожилий мышц наружной и внутренней области предплечья. Чаще поражается наружный надмыщелок, в

Дифференциально-диагностические критерии поражения периартикулярных тканей и суставов [14]		
Критерий	**Периартрит**	**Поражение сустава (артрит)**
Характер боли	Непостоянная, возникает при определенных движениях	Постоянная, при движении и в покое
Локализация боли	Локальная, можно определить точку максимальной боли	Разлитая по всей проекции сустава
Изменение объема активных и пассивных движений	Ограничен объем активных движений, сохранен объем пассивных движений	Ограничен объем активных и пассивных движений
Характер отечности области сустава	Неравномерная, часто отмечается асимметрия, отечность связана с конкретным сухожильным влагалищем, бурсой	Равномерная, по всей проекции сустава. Могут определяться утолщение синовиальной оболочки и выпот в суставе

этом случае устанавливают диагноз наружного (латерального) эпикондилита, реже в процесс вовлекаются сухожилия сгибателей кисти (внутренний эпикондилит, или МЭ). Соотношение по частоте между ЛЭ и МЭ варьируется от 4:1 до 7:1 [11].

Латеральный эпикондилит (ЛЭ) был впервые описан как «теннисный локоть», или «локоть теннисиста». Этот синдром возникает вследствие перетренировки и проявляется болью по латеральной поверхности локтевого сустава. Пациенты молодого возраста обычно связывают его возникновение с игрой в большой теннис. У пациентов старших возрастных групп данная патология часто связана с их профессиональной деятельностью (ручным трудом) или домашней работой [12, 13].

ЛЭ в настоящее время рассматривается как воспалительное заболевание и/или микроразрыв в месте прикрепления короткого лучевого разгибателя кисти (musculus extensor carpi radialis brevis). В последнем случае в литературе иногда используется термин «эпикондилалгия» [10]. В патогенезе данного заболевания – воспалительные и дегенеративные изменения в мягких тканях в области латерального надмыщелка плеча. Чаще всего эти изменения происходят в месте прикрепления к надмыщелку сухожилий следующих мышц – супинатора и лучевых разгибателей запястья (длинного и короткого). Общий разгибатель пальцев и трехглавая мышца плеча вовлечены в патологический процесс значительно реже и, как правило, являются источниками отраженной боли при ЛЭ.

Ведущее провоцирующее движение – форсированное разгибание среднего пальца кисти против сопротивления – вызывает боль, так как мышца прикрепляется к основанию пясти среднего пальца. В анамнезе у пациентов имеют место часто повторяющиеся сгибательно-разгибательные движения в лучезапястном суставе или пронационно-супинационные движения всей верхней конечности. Типична связь между постепенным началом симптомов и наличием накопленной травмы вследствие повторяющихся движений кисти, запястья или мышц предплечья.

В типичных случаях боль у пациентов с ЛЭ локализуется в дорсальной области проксимального отдела предплечья и латеральной области локтя. Боль провоцируется любым сильным сокращением мышц-разгибателей предплечья и кисти, например таким, как сильное рукопожатие. Симптомы «теннисного локтя» могут появиться при неправильном закручивании мяча, повороте ракетки при полностью разогнутом локте (чаще при ударе слева).

Однако термин «теннисный локоть» в зависимости от причины повреждения можно заменить на «портфельный», «ручко-дверный» или «локоть проводника собаки». Появление симптомов провоцируют чрезмерные повторные напряжения или длительная супинация кисти, особенно при разогнутом локте, а также сильное сгибание в локте при пронированном предплечье. Состояние «портфельного локтя» развивается при постукивании пальцами несущей руки по крышке готового открыться портфеля. Также травматично ношение тяжелого портфеля при разогнутой руке, когда его приходится удерживать на ходу за счет пронационно-супинационных движений, особенно если при каждом шаге нога толкает портфель сзади.

Из других причинных ситуационных моментов возможных повреждений следует назвать: поворот тугой дверной ручки, отжимание белья руками, тщательное глажение утюгом, отвинчивание плотной крышки консервной банки, закручивание банок при домашнем консервировании, многократные рукопожатия у работающих в больших коллективах или на различных многочисленных приемах/мероприятиях, рисование мелком на стенной доске, ручная мойка стен, сгребание опавшей листвы, прогулки с большой собакой на поводке. Следует помнить также, что эпикондилит может развиваться и без явной связи с физической нагрузкой, например, у лиц с дисплазией соединительной ткани и синдромом гипермобильности суставов или на фоне дегенеративно-дистрофических изменений опорно-двигательного аппарата.

В поздних стадиях процесса пациенты отмечают, что им трудно держать ручку, поднимать чашку с кофе, шить, играть на музыкальных инструментах и открывать банки. Они начинают указывать на снижение силы сжимания кисти только тогда, когда это негативно влияет на повседневную деятельность.

Диагноз ставится при наличии характерной боли в области латерального надмыщелка плеча, иррадиирующей вниз по наружной поверхности предплечья до кисти. Боль усиливается: при разгибании в лучезапястном суставе против сопротивления (более выражено, если локоть разогнут); при одновременном сжатии кисти в кулак, пронации руки и радиальной девиации в лучезапястном суставе: при резистивном разгибании в проксимальном межфаланговом суставе III пальца кисти; пассивном разгибании в локтевом суставе, когда предплечье пронировано и кисть согнута; при крепком пожатии кисти, которая находится в ульнарной девиации, и т.д. [2].

Важнейшую информацию при эпикондилитах дает проведение грамотной «сканирующей» пальпации периартикулярных тканей, которая позволяет выявить заинтересованные мышцы или группы мышц. Дифференциально-диагностические критерии поражения периартикулярных тканей и суставов представлены в таблице.

Рентгенография при ЛЭ малоинформативна. При хроническом или часто рецидивирующем течении эпикондилита (что наблюдается крайне редко) на рентгенограмме можно видеть типичные для хронических энтезопатий изменения – разрыхления кортикального слоя, кистовидную перестройку костной ткани в области пораженного энтезиса и оссификацию энтезиса в виде «шпоры».

Уточнить диагноз позволяет ультразвуковое исследование или магнитно-резонансная томография периартикулярных тканей локтевого сустава. Однако поражаемые структуры при эпикондилитах настолько поверхностны, что применение этих методов визуализации мягких тканей может не дать какой-либо дополнительной диагностической информации. Как правило, у пациентов отмечаются нормальные лабораторные тесты (острофазовые показатели), что позволяет исключить воспалительные заболевания суставов.

В ряде случаев в этой зоне может быть компрессионно-

ишемическая нейропатия поверхностной ветви лучевого нерва, заподозрить которую можно при наличии характерных ноющих болей в покое, а уточнить диагноз позволяет электронейромиография. Данная форма компрессионно-ишемической нейропатии рассматривается как алгическая форма туннельного синдрома лучевого нерва, поскольку не сопровождаются парестезиями и чувствительными расстройствами.

МЭ был впервые описан как «локоть игрока в гольф». Причина данной формы эпикондилита – повреждение в результате перетренировки сухожилий мышц пронаторов и сгибателей предплечья в месте их прикрепления к медиальному надмыщелку плеча. Эта область подвергается вальгусно направленному воздействию на вершине замаха, боль отмечается над медиальным надмыщелком и усиливается при сгибании и пронировании предплечья на фоне сопротивления. Часто данная форма эпикондилита может встречаться у мальчиков 9–15 лет с незрелой мускулатурой, занимающихся борьбой и видами спорта, связанными с бросковыми движениями.

При МЭ поражаются сухожильные структуры мышц, прикрепляющихся к медиальному надмыщелку плечевой кости: круглого пронатора, лучевого и локтевого сгибателей запястья, длинной ладонной. Боль локализована в области медиального надмыщелка плечевой кости с иррадиацией вниз по сгибательной поверхности предплечья до кисти. Для воспроизведения боли можно воспользоваться тестом резистивного активного сгибания: активное сгибание кисти против сопротивления при супинированной руке вызывает боль [4].

При МЭ важное значение имеет дифференциальный диагноз, который должен проводиться при остром начале с разрывом медиальной коллатеральной связки, переломами эпифиза и разрывом сухожилия сгибателей, а при хроническом течении – с нейропатиями локтевого нерва.

Диагноз МЭ ставится при наличии боли в области внутреннего надмыщелка плеча, иррадиирующей вниз по сгибательной поверхности предплечья до кисти. Боль усиливается при нагрузке на мышцы-сгибатели при выполнении сгибания кисти против сопротивления (при супинированной руке), а также при форсированном разгибании запястья. При осмотре отмечается болезненность при пальпации в области медиального надмыщелка. Инструментальные методы диагностики, как и при ЛЭ, часто являются малоинформативными.

В области медиального надмыщелка также может быть компрессионно-ишемическая нейропатия, при которой происходит сдавление локтевого нерва в кубитальном канале, что может сопровождаться парестезиями, болью и зудом по локтевому краю кисти и пальцев, а в дальнейшем – слабостью и амиотрофией мышц гипотенара и межкостных мышц с возможным формированием «когтистой кисти».

При наличии боли в области надмыщелков плеча также целесообразно проведение дифференциального диагноза между локальной периартикулярной и вертеброгенной патологией, обусловленной дегенеративно-дистрофическими изменениями в шейном отделе позвоночника. С этой целью показаны проведение провокационных ортопедических тестов (позволяющих определить, не возникает ли боль в локте при определенных движениях шеи), а также обследование мышц в области шеи и плеча, которые могут быть источниками отраженной боли при эпикондилитах (лестничные, грудные, подлопаточная, над- и подостные мышцы).

Медиальный апофизит иногда рассматривается в качестве варианта МЭ, но фактически он вызван избыточной тягой и воспалением апофиза медиального надмыщелка, и поэтому, чаще такой термин является самостоятельным. Воспаление медиального апофиза обозначается в литературе как «локоть бейсболиста» и возникает в результате из-за вальгусно направленной силы при частом движении руки по кривой броска мяча. У пациентов находят микроразрывы сухожилий мышц пронаторов и сгибателей, а в тяжелых случаях – отрыв и раздробление медиального апофиза.

У пациента при осмотре может отмечаться умеренная отечность вдоль локтевого сустава. Пациенты также нередко жалуются на болезненность при пальпации медиального (и в меньшей степени латерального) надмыщелка, а также вдоль медиально-проксимальной части предплечья или в дистальной части руки. Боль в локте у пациентов с медиальным апофизитом, как правило, может возникать при броске мяча или его имитации.

Лечение эпикондилитов, как правило, консервативное [2]. При незначительной боли (когда пациента больше волнует причина его неприятных ощущений, чем собственно боль) лечение может быть ограничено охранительным режимом для пораженной конечности – «не совершать движения, вызывающие боль». При развитии эпикондилита у пациента, занимающегося спортом (большой теннис, гольф) или физическим трудом, логична рекомендация сделать перерыв в физической нагрузке (прекратить тренировки) до полного исчезновения симптомов с последующим постепенным увеличением объема нагрузки. В этих случаях желательно установить причину перегрузки – неправильный режим труда или неудобные инструменты. Если пациент действительно играет в большой теннис, то можно рекомендовать ему пользоваться ракеткой меньших размера и массы, а также определенным образом модернизировать свои движения при игре, что подробно освещено в Федеральных клинических рекомендациях «Реабилитация при эпикондилитах плеча (консервативное лечение)» [6]. Пациенту с «портфельным локтем» портфель лучше носить под мышкой, удерживая его рукой, согнутой в локте, при этом открывать портфель следует двумя руками, положив его на бок. При необходимости выполнения работы с ротацией запястья целесообразно подключать другую руку. Выкручивание белья во время стирки надо заменить отжиманием воды из него на дне. При необходимости множественных рукопожатий на приеме лучше использовать обе руки, давая ладонь «лодочкой», чтобы избежать сильного пожатия. Следует избегать работы с граблями (дачные и сельскохозяйственные работы, работа на субботниках) и выгула собаки на поводке [6].

Однако часто к врачу первого контакта обращаются пациенты, у которых болевой синдром имеет уже стал хроническим и которые, несмотря на щадящий режим, устали ждать самостоятельного выздоровления.

При выраженной боли возможно применение кратковременной иммобилизации – легкая лонгета на косыночной повязке. Эффективна лечебная гимнастика, направленная на растяжение соединительнотканных структур – в случае ЛЭ это ежедневные курсы кратковременного переразгибания в лучезапястном суставе.

Поскольку основной причиной боли при эпикондилите является воспалительная реакция, то патогенетически на этапе оказания ПМСП оправданно применение противовоспалительной терапии. Возможны как системное применение нестероидных противовоспалительных препаратов – НПВП (перорально, внутримышечно), так и их локальное (местное) применение в виде мазей и гелей [2, 4].

К сожалению, наряду с высокой фармакотерапевтической эффективностью по основным показаниям с приемом НПВП ассоциируется целый спектр различных осложнений [15, 16].

Особую актуальность приобретает специфическое действие НПВП на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. Побочные эффекты характерны практически для всех представителей группы НПВП (с разной часто-

той) независимо от их химического строения, лекарственной формы и способа введения [17, 18].

В этой связи актуальным на этапе оказания ПМСП является расширение арсенала врача первого контакта препаратом, обладающим сравнимой с НПВП эффективностью и при этом лишенным побочных эффектов, свойственным НПВП, что особенно актуально для пациента с коморбидной патологией [19].

Гомеопатические препараты, разрешенные в нашей стране к использованию в государственной системе здравоохранения с 1995 г., оказываются эффективными в целом ряде клинических ситуаций, когда средства общепринятой медицины противопоказаны или их применение сопровождается разными побочными реакциями, что особенно характерно для коморбидных пациентов при наличии у них нескольких хронических заболеваний [20, 21].

Индивидуальные и комплексные гомеопатические препараты в настоящее время используются при лечении разных травм, воспалительных и дегенеративных процессов, в комплексной терапии болевых синдромов. Наиболее широко используемым гомеопатическим препаратом в ревматологической практике при воспалительно-дистрофических заболеваниях опорно-двигательной системы и травмах является комплексный гомеопатический препарат Траумель С (Biologische Heilmittel Heel GmbH, Германия) [21].

В состав препарата входит 12 растительных и 2 минеральных компонента в микродозах, которые оказывают целый ряд благоприятных эффектов на органы и ткани полости рта и организм в целом:

1) активируют иммунитет (Echinacea, Hepar sulfuris и Mercurius solubilis) и противовоспалительную защиту организма (Aconit, Mercurius solubilis и Hepar sulfuris);
2) влияют на процессы микроциркуляции, устраняют венозный застой, препятствуют образованию тромбов (Arnica, Aconit, Hamamelis);
3) стимулируют регенерацию (Arnica, Calendula, Echinacea, Symphytum);
4) улучшают клеточное дыхание и окислительно-восстановительные процессы (Hepar sulfuris);
5) уменьшают боль (Aconit, Arnica, Chamomilla, Hypericum и Hamamelis).

Препарат обладает противовоспалительным, болеутоляющим, антиэкссудативным, иммуностимулирующим, антигеморрагическим, венотонизирующим действием, активирует обмен веществ и процессы регенерации, стимулирует образование специфических регуляторных Т-клеток, повышает активность фибробластов и ингибирует образование провоспалительных цитокинов, обладает антибактериальной активностью [20].

В зависимости от локализации патологического процесса, тяжести заболевания и соматического статуса пациента препарат Траумель С используется в различных лекарственных формах (мазь, сублингвальные таблетки, капли для приема внутрь и раствор для инъекций) как для монотерапии, так и в сочетании с рядом других гомеопатических или аллопатическиих препаратов.

К зарегистрированным показаниям препарата Траумель С относятся его применение в комплексной терапии при вывихах, растяжениях, переломах костей, отеках мягких тканей после операции и травм, воспалительных процессах различных органов и тканей, особенно опорно-двигательного аппарата (тендовагинит, бурсит, стилоидит, эпикондилит, периартрит), артрозах. Эффективность и безопасность по основным показаниям разных форм препарата Траумель С продемонстрирована в целом ряде клинических исследований.

В рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании 102 пациента с острыми спортивными травмами (вывихи, ушибы 1 или 2-й степени) получали мазь Траумель С (n=34), Траумель в усеченном составе (содержит только 5 компонентов, n=34) или плацебо (мазевая основа, n=34). Терапия (2 раза по 10 г мази в сутки) была начата не позднее 4-го дня после травмы. Отек (основной показатель) существенно купировался при использовании препарата Траумель на 15-й день, но снижение относительно плацебо статистически значимым оказалось только для группы препарата Траумель С. Такие показатели, как увеличение мышечного усилия, снижение боли и времени до возвращения к тренировкам, также были лучше в группе препарата Траумель С [22].

При сравнении мази Траумель С (n=25) и мази Траумель С в сочетании с гальванотерапией (n=25) у спортсменов с растяжением латеральной связки голеностопного сустава боль в состоянии покоя снижалась к 7-му дню в обеих группах. Однако эффект монотерапии препаратом Траумель С оказывался более выраженным при болях, возникающих при сдавлении и движении [23].

В многоцентровом мониторинговом исследовании, которое включало 3422 пациента с разными повреждениями опорно-двигательного аппарата, эффективность мази Траумель С была оценена как «отличная» или «хорошая» соответственно у 48,3 и 38,4% пациентов [24].

Эффективность препарата Траумель С у пациентов с тендинитами изучалась в открытом нерандомизированном контролируемом клиническом исследовании [25], в котором сравнивались термотерапия (n=84), инъекции Траумель С (по 1 ампуле, 2 мл раствора для инъекций 2 раза в неделю, n=48) и сочетание термотерапии и инъекций Траумель С (n=79). Траумель С смешивали с 1% тримекаином и вводили в болевые точки, лечение проводили на протяжении 4–6 нед. Установлено, что наиболее эффективным методом лечения стали инъекции Траумель С, следующей по эффективности была комбинированная терапия. Оценка с использованием визуальной аналоговой шкалы боли до и после терапии показала, что степень выраженности болевого синдрома у пациентов, получавших Траумель С в качестве монотерапии, значительно снижалась после 3–4-й недели (p<0,001) и эффект сохранялся в течение по крайней мере 12 мес после прекращения лечения.

В большом наблюдательном исследовании [26], в котором участвовал 3241 пациент с дегенеративными и травматическими поражениями опорно-двигательного аппарата, включая артрозы, изменения в мышцах, деформации, периартропатии плечевого сустава, эпикондилиты и тендовагиниты, лечение проводилось с помощью инъекций Траумель С. Все пациенты получали инъекции Траумель С в рамках обычного лечебного курса от нескольких дней до более чем 6 мес. Врачи оценили эффективность препарата Траумель С как «хорошую» или «отличную» для 78,8% пациентов и сообщили, что никакого улучшения не произошло лишь в 3,5% случаев.

Капли для приема внутрь Траумель С (дозировка по 10 капель 3 раза в сутки) сравнивались в рамках нерандомизированного клинического исследования с обычной стандартной терапией 75 больных с ушибами мягких тканей и переломами. Для большинства пациентов положительные результаты проводимого лечения отмечались в течение первых 5 дней [27].

В наблюдательном исследовании [28, 29], в котором участвовали 1359 амбулаторных пациентов с травматическими и дегенеративными поражениями опорно-двигательного аппарата, также сообщалось о «хорошей» или «отличной» эффективности капель и сублингвальных таблеток Траумель С при лечении поражений и воспалительных изменений у 80% пациентов.

В наблюдательном исследовании [30, 31], в котором участвовали 357 пациентов с острыми и хроническими тендинопатиями, продемонстрировало, что эффективность местного применения мази Траумель С в течение 28 дней

была сопоставимой с таковой для геля диклофенак. У большинства пациентов улучшение наблюдалось уже на 3–7-й день лечения. Степень выраженности болевого симптома (при измерении боли по визуальной аналоговой шкале) снизилась на 5,7±2,0 и 5,0±2,7 соответственно в группах препарата Траумель С и диклофенака; сопоставимые улучшения отмечены и при оценке подвижности.

Схожие данные получены в рандомизированном клиническом исследовании мази Траумель С в сравнении с гелем диклофенак в терапии острого растяжения связок голеностопного сустава (TAASS) у 449 физически активных пациентов в возрасте 18–40 лет с односторонним растяжением боковых связок голеностопного сустава [32]. В соответствии с результатами исследования авторы предлагают рассматривать мазь Траумель С в качестве эффективного препарата 1-й линии для местного применения и альтернативы 1% гелю диклофенака для наружного применения при лечении острого растяжения связок голеностопного сустава.

В двойном слепом исследовании [33, 34], проведенном с участием ведущих профессиональных спортсменов с нетравматическими болями в сухожилиях, отмечено более выраженное купирование болевого симптома после применения мази Траумель С по сравнению с мазью диклофенак и плацебо при лечении нетравматической тендинопатии.

Эффективность инъекционной формы Траумель С у пациентов с эпикондилитами продемонстрирована в открытом нерандомизированном многоцентровом клиническом исследовании [35]. В этом исследовании сравнивали эффективность терапии местными инъекциями (по 2,2 мл) препарата Траумель С с эффективностью внутримышечного введения НПВП (преимущественно диклофенак) у 184 пациентов с эпикондилитом. Дополнительные методы лечения и физиотерапия проведены в течение 2 нед во время наблюдения, но пациенты, получавшие Траумель С, не должны были применять НПВП, а пациенты, получавшие НПВП, не должны были применять никаких лекарственных средств в микродозах или сверхнизких разведениях. Исследование показало, что Траумель С не менее эффективен, чем НПВП. После лечения препаратом Траумель С по сравнению с НПВП отмечено значительное купирование боли в состоянии покоя и при движении – при торсионной (вращении) и при экстензионной (разгибании) подвижности суставов). По результатам данного исследования переносимость препаратов сравнения была оценена как «отличная» у 87,7% пациентов, получавших Траумель С, и у 44,9% пациентов, получавших НПВП.

В отличие от НПВП Траумель С и входящие в его состав компоненты не влияют непосредственно на метаболизм арахидоновой кислоты, но оказывают биорегуляторное действие посредством ингибирования различных провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ)-2, ИЛ-6 и фактор некроза опухоли α; модулирования регуляторных Т-клеток/трансформирующего фактора роста b, а также ингибирования секреции ИЛ-β и ИЛ-8 [36–4], что обуславливает лучшую безопасность и переносимость препарата по сравнению с НПВП.

В клинических исследованиях отмечается, что Траумель С хорошо переносится пациентами, а побочные эффекты наблюдаются крайне редко (гиперсаливация и аллергические реакции, требующие отмены препарата). Препарат противопоказан при гиперчувствительности к Arnica (мазь), к растениям семейства сложноцветных (раствор для инъекций). Инъекции не следует использовать при туберкулезе, лейкозах, рассеянном склерозе, СПИДе и других аутоиммунных заболеваниях [40].

Таким образом, наблюдаемая клиническая эффективность и прекрасный профиль безопасности препарата Траумель С подчеркивают целесообразность применения данного препарата в качестве средства выбора для лечения эпикондилитов, различных бытовых и спортивных травм, а также в качестве альтернативы НПВП.

При неэффективности НПВП и Траумеля С у пациентов с эпикондилитами врачу первого контакта целесообразно привлечь к курации пациента ревматолога, физиотерапевта и реабилитолога. Из физиотерапевтических процедур с обезболивающей и противовоспалительной целью назначают диадинамотерапию, синусоидальные модулированные токи, криотерапию, фонофорез гидрокортизона. Возможно проведение иглорефлексотерапии по обезболивающей или гармонизирующей методике. При неэффективности медикаментозного и физиотерапевтического лечения возможно выполнение периартикулярных инъекций малых доз кортикостероидов в область надмыщелков плеча (1–2 введения) с интервалом в 10–14 дней [6].

Таким образом, эпикондилиты области локтевого сустава являются распространенной, имеющей характерные диагностические признаки и позитивно реагирующей на проводимую терапию формой периартикулярной патологии. Имеющиеся в распоряжении современной медицины возможности позволяют получить положительный эффект от лечения у абсолютного большинства (кроме редких упорных случаев) пациентов. Наличие в арсенале врача первого контакта различных форм выпуска гомеопатического препарата Траумель С расширяет его терапевтические возможности и позволяет повысить качество и эффективность медицинской помощи пациентам на этапе ПМСП.

Литература/References

1. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Боль в области желудка: вопросы дифференциальной диагностики. Справочник поликлинического врача. 2013; 2: 7–10. / Trukhan D.I., Tarasova L.V. Bol' v oblasti zheludka: voprosy differentsial'noi diagnostiki. Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2013; 2: 7–10. [in Russian]
2. Беленький А.Г. Эпикондилит. Рус. мед. журн. 2006; 25: 1786–9. / Belen'kii A.G. Epikondilit. Rus. med. zhurn. 2006; 25: 1786–9. [in Russian]
3. Жупан В.Ф. Амбулаторное лечение травматического эпикондилита. Амбулаторная хирургия. 2006; 3: 58–9. / Zhupan V.F. Ambulatornoe lechenie travmaticheskogo epikondilita. Ambulatornaia khirurgiia. 2006; 3: 58–9. [in Russian]
4. Годзенко А.А. Локальная терапия эпикондилита. Consilium Medicum. 2008; 2: 84–6. / Godzenko A.A. Lokal'naia terapiia epikondilita. Consilium Medicum. 2008; 2: 84–6. [in Russian]
5. Ковалева И.В. Траумель С: скорая помощь локтю. Новая аптека. 2016; 7: 18–9. / Kovaleva I.V. Traumel' S: skoraia pomoshch' loktiu. Novaia apteka. 2016; 7: 18–9. [in Russian]
6. Буйлова Т.В., Цыкунов М.Б. Реабилитация при эпикондилитах плеча (консервативное лечение). Федеральные клинические рекомендации. Вестн. восстановительной медицины. 2016; 1: 80–4. / Builova T.V., Tsykunov M.B. Reabilitatsiia pri epikondilitakh plecha (konservativnoe lechenie). Federal'nye klinicheskie rekomendatsii. Vestn. vosstanovitel'noi meditsiny. 2016; 1: 80–4. [in Russian]
7. Трухан Д.И., Филимонов С.Н., Викторова И.А. Клиника, диагностика и лечение основных ревматических заболеваний. Учеб. пос. Новокузнецк: Полиграфист, 2014. / Trukhan D.I., Filimonov S.N., Viktorova I.A. Klinika, diagnostika i lechenie osnovnykh revmaticheskikh zabolevanii. Ucheb. pos. Novokuznetsk: Poligrafist, 2014. [in Russian]
8. Трухан Д.И., Филимонов С.Н., Викторова И.А. Клиника, диагностика и лечение основных ревматических заболеваний. СПб.: СпецЛит, 2014. / Trukhan D.I., Filimonov S.N., Viktorova I.A. Klinika, diagnostika i lechenie osnovnykh revmaticheskikh zabolevanii. SPb.: SpetsLit, 2014. [in Russian]
9. Walz DM, Newman JS, Konin GP, Ross G. Epicondylitis: pathogenesis, imaging, and treatment. Radiographics 2010; 30 (1): 167–84.
10. Hong QN, Durand MJ, Loisel P. Treatment of lateral epicondylitis: where is the evidence? Joint Bone Spine 2004; 71 (5): 369–73.
11. Rineer CA, Ruch DS. Elbow tendinopathy and tendon ruptures: epicondylitis, biceps and triceps ruptures. J Hand Surg Am 2009; 34 (3): 566–76.
12. Greco S, Nellans KW, Levine WN. Lateral epicondylitis: open versus arthroscopic. Oper Tech Orthop 2009; 19 (4): 228–34.
13. Hume PA, Reid D, Edwards T. Epicondylar injury in sport: epidemiology, type, mechanisms, assessment, management and prevention. Sports Med 2006; 36 (2): 151–70.

14. Трухан Д.И., Деговцов Е.Н. Выбор анальгетика для купирования болевого синдрома при костно-мышечных повреждениях (травмы, растяжения связок и вывихи суставов) и воспалительных изменениях (тендиниты, бурситы) на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. Consilium Medicum. Хирургия (Прил.). 2016; 1: 13–7. / Trukhan D.I., Degovtsov E.N. Vybor anal'getika dlia kupirovaniia bolevogo sindroma pri kostno-myshechnykh povrezhdeniiakh (travmy, rastiazheniia sviazok i vyvikhi sustavov) i vospalitel'nykh izmeneniiakh (tendinity, bursity) na etape okazaniia pervichnoi mediko-sanitarnoi pomoshchi. Consilium Medicum. Surgery (Suppl.). 2016; 1: 13–7. [in Russian]
15. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. Руководство для практикующих врачей. Под общ. ред. В.А.Насоновой, Е.Л.Насонова М.: Литтерра, 2007. / Ratsional'naia farmakoterapiia revmaticheskikh zabolevanii. Rukovodstvo dlia praktikuiushchikh vrachei. Pod obshch. red. V.A.Nasonovoi, E.L.Nasonova M.: Litterra, 2007. [in Russian]
16. Верткин А.Л., Носова А.В., Алисов В.А., Заиченко Д.М. Выбор нестероидных противовоспалительных препаратов для купирования болевого синдрома в клинической практике. Consilium Medicum. 2013; 15 (8): 63–7. / Vertkin A.L., Nosova A.V., Alisov V.A., Zaichenko D.M. Vybor nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov dlia kupirovaniia bolevogo sindroma v klinicheskoi praktike. Consilium Medicum. 2013; 15 (8): 63–7. [in Russian]
17. Трухан Д.И. Нестероидные противовоспалительные препараты сквозь призму коморбидности и лекарственной безопасности: в фокусе – амтолметин гуацил. Consilium Medicum. 2015; 17 (2): 27–33. / Trukhan D.I. Nesteroidnye protivovospalitel'nye preparaty skvoz' prizmu komorbidnosti i lekarstvennoi bezopasnosti: v fokuse – amtolmetin guatsil. Consilium Medicum. 2015; 17 (2): 27–33. [in Russian]
18. Трухан Д.И. Выбор нестероидного противовоспалительного препарата с позиций профилактики НПВП-гастропатии и лекарственной безопасности. Consilium Medicum. 2014; 16 (8): 14–9. / Trukhan D.I. Vybor nesteroidnogo protivovospalitel'nogo preparata s pozitsii profilaktiki NPVP-gastropatii i lekarstvennoi bezopasnosti. Consilium Medicum. 2014; 16 (8): 14–9. [in Russian]
19. Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в кардиологии сквозь призму коморбидности и лекарственной безопасности. Справочник поликлинического врача. 2015; 1: 26–31. / Trukhan D.I. Ratsional'naia farmakoterapiia v kardiologii skvoz' prizmu komorbidnosti i lekarstvennoi bezopasnosti. Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2015; 1: 26–31. [in Russian]
20. Марьяновский А.А. Аналитический обзор клинических исследований эффективности комплексного гомеопатического препарата Траумель С. Фарматека. 2015; 16: 22–7. / Mar'ianovskii A.A. Analiticheskii obzor klinicheskikh issledovanii effektivnosti kompleksnogo gomeopaticheskogo preparata Traumel' S. Farmateka. 2015; 16: 22–7. [in Russian]
21. Марьяновский А.А. Терапия ревматологических заболеваний с позиций биорегуляции: аналитический обзор. Рус. мед. журн. 2016; 2: 108–15. / Mar'ianovskii A.A. Terapiia revmatologicheskikh zabolevanii s pozitsii bioreguliatsii: analiticheskii obzor. Rus. med. zhurn. 2016; 2: 108–15. [in Russian]
22. Behmer D, Amburs P. Treatment of sport injuries with Traumeel ointment: a controlled double-blind study with Traumeel ointment for treatment of sport injuries. Biol Ther 1992; 10 (4): 290–300.
23. Thiel W. The treatment of sport injuries and sports lesions with Traumeel. Biol Ther 1997; 5 (1): 7–10.
24. Zenner S, Metelmann H. Therapieerfahrungen mit Traumeel S Salbe – Ergebnisse einer multizentrischen Anwendungsbeobachtung an 3422 Patienten. Biologische Med 1992; 21 (5): 341–9.
25. Prag M. Traumeel-Injektion bei Ansatztendinosen der Muskulatur (Traumeel injections in the treatment of tendinosis). Biologische Med 2004; 33 (3): 125–8.
26. Zenner S, Metelmann H. Application possibilities of Traumeel S injection solution: results of a multicentric drug monitoring trial conducted on 3241 patients. Biol Ther 1992; 10 (4): 301–10.
27. Geiger G. Clinical experiences with Traumeel in soft tissue contusions and fractures and with Vertigoheel in commotio cerebri acuta [article in German]. Med Welt 1968; 18: 1203–4.
28. Zenner S, Weiser M. Oral treatment of traumatic, inflammatory, and degenerative conditions with a homeopathic remedy. Biomed Ther 1997; 15 (1): 22–6.
29. Ценнер С., Вайзер М. Лечение пероральными гомеопатическими препаратами травматических, воспалительных и дегенеративных состояний. Биол. терапия. 2010; 3: 22–5. / Tsenner S., Vaizer M. Lechenie peroral'nymi gomeopaticheskimi preparatami travmaticheskikh, vospalitel'nykh i degenerativnykh sostoianii. Biol. terapiia. 2010; 3: 22–5. [in Russian]
30. Bomar D. Therapie von Tendopathien: Traumeel S Salbe versus Diclofenac-Gel. Biologische Med 2006; 35 (2): 65–6.
31. Бомар Д. Терапия тендопатий: сравнительное исследование мази Траумель С и геля диклофенак. Биол. медицина. 2007; 2: 18–9. / Bomar D. Terapiia tendopatii: sravnitel'noe issledovanie mazi Traumel' S i gelia diklofenak. Biol. meditsina. 2007; 2: 18–9. [in Russian]
32. Gonzalez de Vega C, Gonzalez J, on behalf of Traumeel Acute Ankle Sprain Spain Study (TAASS) Investigators. A randomized, controlled, multicenter study on the effectiveness of Traumeel in terms of pain reduction and function improvement compared with diclofenac gel in acute ankle sprain. Ann Rheum Dis 2012; 71(Suppl III): Abstract [SAT0423].
33. Orizola AJ, Vargas F. The efficacy of Traumeel versus diclofenac and placebo ointment in tendinous pain in elite athletes: a randomized controlled trial. Med Sci Sports Exerc 2007; 39 (5 Suppl): 79.
34. Оризола А.Х., Варгас Ф. Эффективность применения мази Траумель С в сравнении с диклофенаком и плацебо в терапии болевого синдрома у профессиональных спортсменов: двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование. Биол. медицина. 2009; 1: 14. / Orizola A.Kh., Vargas F. Effektivnost' primeneniia mazi Traumel' S v sravnenii s diklofenakom i platsebo v terapii bolevogo sindroma u professional'nykh sportsmenov: dvoinoe slepoe randomizirovannoe kontroliruemoe issledovanie. Biol. meditsina. 2009; 1: 14. [in Russian]
35. Birnesser H, Oberbaum M, Klein P, Weiser M. The homeopathic preparation Traumeel S compared with NSAID s for symptomatic treatment of epicondylitis. Traumeel S in epicondylitis. J. Musculoskel Res 2004; 8 (2–3): 119–28.
36. Conforti A, Bertani S, Metelmann H et al. Experimental studies on the anti-inflammatory activity of a homeopathic preparation. Biomed Ther 1997; XV (1): 28–31.
37. Heine H, Schmolz M. Induction of the immunological bystander reaction by plant extracts. Biomed Ther 1998; XVI (3): 224–2.
38. Lussignoli S, Bertani S, Metelmann H et al. Effect of Traumeel S, a homeopathic formulation, on blood-induced inflammation in rats. Complement Ther Med 1999; 7 (4): 225–30.
39. Porozov S, Cahalon L, Weiser M et al. Inhibition of IL-1 and TNF- secretion from resting and activated human immunocytes by the homeopathic medication Traumeel S. Clin Dev Immunol 2004; 11 (2): 143–9.
40. Биологише Хайльмиттель Хеель ГмбХ. Монография по препарату Траумель С. Пер. с англ. М.: Арнебия, 2011. / Biologishe Khail'mittel' Kheel' GmbKh. Monografiia po preparatu Traumel' S. Per. s angl. M.: Arnebiia, 2011. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Трухан Дмитрий Иванович – д-р мед. наук, доц., проф. каф. внутренних болезней и поликлинической терапии ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru



«ПРИОРОВСКИЕ ЧТЕНИЯ»
«ВЕРТЕБРОЛОГИЯ – ПРОБЛЕМЫ», ПОИСКИ РЕШЕНИЯ
конференция молодых ученых
«ТРАВМАТОЛОГИЯ И ОРТОПЕДИЯ» СЕГОДНЯ И ЗАВТРА»

8–9 декабря 2016 года

ФГБУ "ЦИТО им. Н.Н. Приорова

www.priorovconf.ru

XII КОНГРЕСС РОССИЙСКОГО АРТРОСКОПИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

24-25 ноября

Москва 2016, здание президиума РАН, http://ator2016.com

ДОНОРМИЛ®

SANOFI

РЕКОМЕНДУЙТЕ СПАТЬ, А НЕ СЧИТАТЬ



- Сохраняет физиологическую структуру сна[1,3]



- Применяется за 15–30 минут до сна[1]



- Не выявлено признаков синдрома отмены[2]
- Может применяться на всем протяжении беременности[1]

РЕКЛАМА

ДОНОРМИЛ® ПРИ РАССТРОЙСТВАХ СНА

Инструкция по медицинскому применению препарата ДОНОРМИЛ®
Регистрационный номер: ПN№008683/01 от 06.07.2010. Торговое название: ДОНОРМИЛ®. Международное название: доксиламин. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Состав: одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: доксиламина сукцинат – 15 мг. Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 100 мг, кроскармеллоза натрия – 9 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 15 мг, магния стеарат – 2 мг; состав пленочной оболочки: макрогол 6 000 – 1 мг, гипромеллоза – 2,3 мг, Сеписперс АР 7001 [гипромеллоза 2–4%; титана диоксид CI77891 25–31%; пропиленгликоль 30–40%, вода до 100%] – 0,70 мг. Фармакотерапевтическая группа: антагонист Н1-гистаминовых рецепторов. Код АТХ: R06AA09. Показания к применению: преходящие нарушения сна. Противопоказания: повышенная чувствительность к доксиламину, другим компонентам препарата, или к другим антигистаминным средствам, закрытоугольная глаукома, или семейный анамнез закрытоугольной глаукомы, заболевания уретры и предстательной железы, сопровождающиеся нарушением оттока мочи, врожденная галактоземия, глюкозо-галактозная мальабсорбция, дефицит лактазы, детский и подростковый возраст (до 15 лет). Применение при беременности и лактации: доксиламин может применяться у беременных женщин на протяжении всего периода беременности. Кормить грудью при применении препарата не следует. Способы применения и дозы: внутрь. От 1/2 до 1 таблетки в день за 15–30 минут до сна. Продолжительность лечения от 2 до 5 дней; если бессонница сохраняется, необходимо обратиться к врачу. Побочные действия: со стороны желудочно-кишечного тракта – запор, сухость во рту; со стороны сердечно-сосудистой системы – ощущение сердцебиения; со стороны органов зрения – нарушение аккомодации, нечеткое зрение; со стороны почек и мочевыводящих путей – задержка мочи; со стороны нервной системы – сонливость в дневное время, спутанность сознания, галлюцинации; со стороны лабораторных показателей – увеличение уровня креатинфосфокиназы; со стороны опорно-двигательного аппарата – рабдомилиоз. Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией.



SARU.DONO.16.04.0454

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Донормил, РУ П № 08683/01-020512.
2. Шавловская О. А. Применение препарата Донормил (доксиламин) в клинической практике // РМЖ. 2011. № 30. С. 1877–1883.
3. Левин Я. И., Стрыгин К. Н. Применение Донормила в терапии инсомнии // Лечение нервных болезней. Т. 6. 2 (16). 2005; 2. С. 23–26.

Произведено во Франции.

UPSA
Bristol-Myers Squibb*

* Распространение в России: ЗАО «Авентис Фарма»
125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11.

Берокка
А4