

Журнал входит в перечень периодических научных изданий РФ, рекомендованных для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук

Научно-практический рецензируемый журнал. Выходит раз в три месяца

НЕЙРО

НЕВРОЛОГИЯ ПСИХИАТРИЯ ПСИХОСОМАТИКА

Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

д.м.н., проф. В.А. Парфенов

Заместители главного редактора
к.м.н., доцент Н.Л. Зуикова
д.м.н., проф. Н.А. Тювина

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

д.м.н., проф. А.А. Белкин (Екатеринбург)
д.м.н., проф. Г.Н. Бельская (Челябинск)
д.м.н., проф. А.Е. Бобров (Москва)
к.м.н., доцент А.М. Бурно (Москва)
д.м.н., проф. П.Н. Власов (Москва)
д.м.н., проф. Т.Г. Вознесенская (Москва)
д.м.н. Л.И. Волкова (Екатеринбург)
д.м.н., проф. С.И. Гаврилова (Москва)
д.м.н. Д.С. Данилов (Москва)
д.м.н. В.В. Захаров (Москва)
д.м.н., проф. А.С. Кадыков (Москва)
д.м.н., проф. В.Б. Ласков (Курск)
к.м.н. В.Э. Медведев (Москва)
к.м.н. А.Г. Меркин (Москва)
д.м.н., проф. Е.Г. Менделевич (Казань)
д.п.н., проф. Ю.В. Миладзе (Москва)
д.м.н., проф. Е.В. Ощепкова (Москва)
д.м.н. И.С. Преображенская (Москва)
д.м.н. А.П. Рачин (Смоленск)
д.м.н., проф. Л.В. Ромасенко (Москва)
д.м.н., проф. А.В. Фонакин (Москва)

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ

Д-р Ежи Майновски, президент Противозипелитической лиги Польши, руководитель Отдела эпилептологии, эпилепсии Диагностического и терапевтического центра (Варшава, Польша)
Д-р Евжен Ружичка, профессор и заведующий кафедрой неврологии Университета им. Карла, Прага, Чешская Республика
Д-р Валерий Фейгин, профессор неврологии и эпидемиологии, Окленд, Новая Зеландия
Д-р Эмилио Перукка, профессор, президент Международной противозипелитической лиги, директор Центра клинических исследований Национального института неврологии им. Мондино, Павия, Италия

EDITOR-IN-CHIEF

Prof. V.A. Parfenov, MD

Deputy Editors-in-Chief
N.L. Zuykova, PhD
Prof. N.A. Tyuvina, MD

EDITORIAL BOARD

Prof. A.A. Belkin, MD (Ekaterinburg)
Prof. G.N. Belskaya, MD (Chelyabinsk)
Prof. A.E. Bobrov, MD (Moscow)
A.M. Burno, PhD (Moscow)
D.S. Danilov, MD (Moscow)
Prof. A.V. Fonyakin, MD (Moscow)
Prof. S.I. Gavrilova, MD (Moscow)
Prof. A.S. Kadykov, MD (Moscow)
Prof. V.B. Laskov, MD (Kursk)
V.E. Medvedev, PhD (Moscow)
A.G. Merkin, PhD (Moscow)
Prof. E.G. Mendelevich, MD (Kazan)
Prof. Y.V. Mikadze, MD (Moscow)
Prof. E.V. Oshepkova, MD (Moscow)
I.S. Preobrazhenskaya, MD (Moscow)
A.P. Rachin, MD (Smolensk)
Prof. L.V. Romasenko, MD (Moscow)
Prof. P.N. Vlasov, MD (Moscow)
L.I. Volkova, MD (Ekaterinburg)
Prof. T.G. Voznesenskaya, MD (Moscow)
V.V. Zakharov, MD (Moscow)

FOREIGN MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD

Jerzy Majkowski, MD, PhD, President, Polish League Against Epilepsy; Head, Department of Epileptology, Epilepsy Diagnostic and Therapeutic Center, Warsaw, Poland
Evzen Ruzicka, MD, Professor and Chairman at the Department of Neurology, Charles University, Prague, Czech Republic
Valery Feigin, MD is Professor of Neurology and Epidemiology, National Institute for Stroke and Applied Neurosciences, Auckland University of Technology, New Zealand
Emilio Perucca, MD, PhD, President International League against Epilepsy, Director Clinical Trial Center C. Mondino National Neurological Institute, Pavia, Italy

Журнал издается
при научной поддержке
ГБОУ ВПО «Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова»
Минздрава России

3 2014

Предпечатная подготовка:
ООО «ИМА-ПРЕСС»

Телефон: (495) 926-78-14;
e-mail: info@ima-press.net

При перепечатке материалов
ссылка на журнал обязательна.

Мнение редакции может не совпадать
с точкой зрения авторов публикуемых материалов.

Ответственность за содержание рекламы несут
рекламодатели.

Журнал представлен в Научной электронной библиотеке: <http://www.elibrary.ru>

в Научной электронной библиотеке «Киберленинка»: <http://cyberleninka.ru>

на сайте издательства: <http://nnp.ima-press.net>

Журнал зарегистрирован Федеральной службой
по надзору в сфере связи и массовых коммуникаций.
ПИ № ФС 77-35419 от 20 февраля 2009 г., перерегистри-
рован ПИ № ФС 77-44207 от 15 марта 2011 г.

Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.
2014; 3:1–87.

Отпечатано в типографии ООО «Деком».

Тираж 3000 экз.

Подписной индекс — 70680 в каталоге «Пресса России».

Л Е К Ц И Я

Сиволоп Ю.П.

Злоупотребление алкоголем и фармакотерапия алкоголизма	4
--	---

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я И М Е Т О Д И К И

Замерград М.В., Парфенов В.А., Яхно Н.Н.

Оптимальная длительность терапии в восстановительном периоде вестибулярных заболеваний	10
--	----

Вагина М.А., Волкова Л.И.

Анализ причин низкой приверженности противосудорожной терапии у больных симптоматической эпилепсией	17
--	----

Прибытков А.А., Орлова Е.А.

Психогенная крапивница: вопросы диагностики и оптимизации терапии	21
---	----

Карпов С.М., Пажигова З.Б., Карпова Е.Н.

Вызванные зрительные потенциалы в исследовании зрительного анализатора у больных рассеянным склерозом	27
--	----

Пизова Н.В., Данилова М.В.

Когнитивные нарушения в клинической практике и анализ работы кабинета нарушений памяти в Ярославле (амбулаторный прием)	32
--	----

Барулин А.Е., Курушина О.В., Пучков А.Е.

Комплексное лечение острой неспецифической боли в нижней части спины	38
--	----

Остроумова О.Д., Тараненко Н.Ю.

Влияние цитиколина на вариабельность артериального давления	43
---	----

К Л И Н И Ч Е С К О Е Н А Б Л Ю Д Е Н И Е

Шнайдер Н.А., Панина Ю.С., Попова Т.Е.

Клинический случай псевдотуморозного хронического параинфекционного лимбического энцефалита	49
---	----

О Б З О Р Ы

Парфенов В.А., Вербицкая С.В.

Факторы риска и профилактика инсульта при фибрилляции предсердий	55
--	----

Шамалов Н.А., Анисимов К.В., Кустова М.А., Толмачев А.П.

Факторы, влияющие на эффективность и безопасность системного тромболизиса у пациентов с ишемическим инсультом	61
--	----

Дамулин И.В., Екушева Е.В.

Процессы нейропластичности после инсульта	69
---	----

Егоров И.В.

Миофасциальная боль: от Вирхова до наших дней	75
---	----

Обухова А.В.

Современная терапия болезни Паркинсона	80
--	----

L E C T U R E

Sivolap Yu.P.

Alcohol abuse and related disorders treatment of alcohol dependence	4
---	---

O R I G I N A L I N V E S T I G A T I O N S A N D M E T H O D S

Zamergrad M.V., Parfenov V.A., Yakhno N.N.

Optimal duration of therapy in the recovery period of vestibular diseases	10
---	----

Vagina M.A., Volkova L.I.

Analysis of reasons for low adherence to antiepileptic therapy in patients with symptomatic epilepsy	17
--	----

Pribytkov A.A., Orlova E.A.

Psychogenic urticaria: The issues of diagnosis and optimization of therapy	21
--	----

Karpov S.M., Pashigova Z.B., Karpova E.N.

Visual evoked potentials in examining the visual analyzer in patients with multiple sclerosis	27
---	----

Pizova N.V., Danilova M.V.

Cognitive impairments in clinical practice and analyzing the work of a memory room in Yaroslavl (an outpatient reception)	32
--	----

Barulin A.E., Kurushina O.V., Puchkov A.E.

Combination treatment for acute non-specific low back pain	38
--	----

Ostroumova O.D., Taranenko N.Yu

Effect of citicoline on blood pressure variability	43
--	----

C L I N I C A L O B S E R V A T O N

Shnaider N.A., Panina Yu.S., Popova T.E.

A clinical case of pseudotumorous chronic parainfectious limbic encephalitis	49
--	----

R E V I E W S

Parfenov V.A., Verbitskaya S.V.

The risk factors and prevention of stroke in atrial fibrillation	55
--	----

Shamalov N.A., Anisimov K.V., Kustova M.A., Tolmachev A.P.

Factors influencing the efficiency and safety of systemic thrombolysis in patients with ischemic stroke	61
---	----

Damulin I.V., Ekusheva E.V.

Poststroke neuroplasticity processes	69
--	----

Egorov I.V.

Myofascial pain: from Virchow's to our days	75
---	----

Obukhova A.V.

Current therapy for Parkinson's disease	80
---	----

Сиволап Ю.П.

Кафедра психиатрии и наркологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Злоупотребление алкоголем и фармакотерапия алкоголизма

Злоупотребление алкоголем и алкоголизм относятся к ведущим причинам ухудшения здоровья и повышения смертности населения. Чрезмерное употребление алкоголя служит третьей ведущей причиной глобального бремени болезней и относится к ведущим факторам уменьшения продолжительности жизни и повышения смертности населения. Злоупотребление алкоголем снижает трудоспособность и производительность труда, требует повышенных расходов на лечение расстройств, вызванных алкоголем, что влечет за собой серьезные экономические потери. Неблагоприятные медицинские и социальные последствия неумеренного употребления алкоголя определяют значимость эффективного лечения алкоголизма.

Рациональная фармакотерапия алкогольной зависимости включает такие направления, как усиление нейротрансмиссии ГАМК, подавление нейротрансмиссии глутамата, воздействие на нейротрансмиссию серотонина, коррекция водно-электролитного баланса и восполнение дефицита тиамина. Лечение алкоголизма состоит из двух этапов: 1) предупреждение и лечение синдрома отмены алкоголя и его осложнений — абстинентных судорог и алкогольного делирия; 2) противорецидивная (поддерживающая) терапия.

Средствами выбора в смягчении состояния отмены алкоголя и предупреждении похмельных судорожных припадков и алкогольного делирия служат бензодиазепины. Наиболее часто с этой целью применяются диазепам и клордiazепоксид, а пожилым и пациентам с тяжелыми формами поражения печени назначаются более безопасные оксазепам и лоразепам. Определенную альтернативу бензодиазепинам представляют противосудорожные средства, обладающие нормотимическими свойствами, — карбамазепин, препараты вальпроевой кислоты, топирамат и ламотриджин.

Традиционная для российской клинической практики клиренсовая детоксикация не имеет научного обоснования и не оказывает существенного влияния на состояния, связанные с отменой алкоголя у зависимых лиц.

Предупреждение рецидивов алкоголизма и поддерживающая терапия алкогольной зависимости осуществляются с помощью дисульфирама, акампросата и налтрексона; кроме этих препаратов, в странах Европейского союза с 2013 г. применяется налмефен, в настоящее время проходящий регистрацию в России. Способностью уменьшать потребность в алкоголе и смягчать проявления алкогольной зависимости обладают мепамин и ряд других лекарственных средств, в том числе баклофен, габапентин, прегабалин, ондансетрон, модафинил и арипипразол.

Принятое в российской наркологии применение антипсихотиков с целью подавления влечения к алкоголю (равно как и к другим психоактивным веществам) противоречит принципам доказательной медицины и не имеет научного обоснования.

Ключевые слова: злоупотребление алкоголем; алкогольная зависимость; состояние отмены алкоголя; алкогольная детоксикация; предупреждение рецидивов; поддерживающая терапия; бензодиазепины; дисульфирам; акампросат; налтрексон; налмефен; мепамин.

Контакты: Юрий Петрович Сиволап; yura-sivolap@yandex.ru

Для ссылки: Сиволап Ю.П. Злоупотребление алкоголем и фармакотерапия алкоголизма. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;(3):4–9.

Alcohol abuse and related disorders treatment of alcohol dependence

Sivolap Yu.P.

*Department of Psychiatry and Narcology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991*

Alcohol abuse and alcoholism are the leading causes of worse health and increased mortality rates. Excessive alcohol consumption is the third leading cause of the global burden of diseases and a leading factor for lower lifespan and higher mortality. Alcohol abuse decreases working capacity and efficiency and requires the increased cost of the treatment of alcohol-induced disorders, which entails serious economic losses. The unfavorable medical and social consequences of excessive alcohol use determine the importance of effective treatment for alcoholism.

The goals of rational pharmacotherapy of alcohol dependence are to enhance GABA neurotransmission, to suppress glutamate neurotransmission, to act on serotonin neurotransmission, to correct water-electrolyte balance, and to compensate for thiamine deficiency. Alcoholism treatment consists of two steps: 1) the prevention and treatment of alcohol withdrawal syndrome and its complications (withdrawal convulsions and delirium alcoholicum); 2) antirecurrent (maintenance) therapy.

Benzodiazepines are the drugs of choice in alleviating alcohol withdrawal and preventing its convulsive attacks and delirium alcoholicum. Diazepam and chlordiazepoxide are most commonly used for this purpose; the safer drugs oxazepam and lorazepam are given to the elderly and

patients with severe liver lesions. Anticonvulsants having normothymic properties, such as carbamazepine, valproic acid, topiramate, and lamotrigine, are a definite alternative to benzodiazepines.

The traditional Russian clinical practice (clearance detoxification) has not a scientific base or significant impact on alcohol withdrawal-related states in addicts.

Relapse prevention and maintenance therapy for alcohol dependence are performed using disulfiram, acamprosate, and naltrexone; since 2013 the European Union member countries have been using, besides these agents, nalmefene that is being registered in Russia. Memantine and a number of other medications, including baclofen, gabapentin, pregabalin, ondansetron, modafinil, and aripiprazole, are able to decrease alcoholic needs and to alleviate the manifestations of alcohol dependence.

The Russian narcological practice in using antipsychotics to suppress a craving for alcohol (as well as other psychoactive substances) contradicts the principles of evidence-based medicine and has no scientific base.

Key words: alcohol abuse; alcohol dependence; alcohol withdrawal; alcohol detoxification; relapse prevention; maintenance therapy; benzodiazepines; disulfiram; acamprosate; naltrexone; nalmefene; memantine.

Contact: Yuri Petrovich Sivolap; yura-sivolap@yandex.ru

For reference: Sivolap YuP. Alcohol abuse and related disorders treatment of alcohol dependence. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;(3):7–9.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-3-4-9>

В Европе вообще и в Российской Федерации в частности потребление алкоголя как минимум вдвое превышает среднемировые показатели и служит третьей ведущей причиной формирования бремени болезни (burden of disease), и Европа является первым регионом Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в котором начата реализация глобальной стратегии по снижению вреда от употребления алкоголя [1].

Злоупотребление алкоголем — непосредственная причина не менее чем 60 болезней и косвенная причина еще приблизительно 200 заболеваний.

Неумеренное потребление алкоголя относится к ведущим причинам преждевременной смерти, что имеет особое значение для Российской Федерации. Доля смертей, связанных с алкоголем, во всем мире составляет от 3,5 до 5% общей летальности населения, тогда как в Российской Федерации эти показатели значительно выше: по данным А.В. Немцова [2], до 29% мужских и до 17% женских смертей в нашей стране так или иначе обусловлено употреблением алкоголя.

Болезни и несчастные случаи, ассоциированные с алкоголем (в том числе алкогольное поражение внутренних органов и нервной системы, травмы и ожоги, полученные в состоянии алкогольного опьянения), создают весомую нагрузку на учреждения здравоохранения и наносят серьезный ущерб экономике; своевременное распознавание и эффективное лечение алкогольных расстройств, как и любых других социально значимых заболеваний, не только соответствуют принципам гуманности, но и несут в себе очевидную экономическую выгоду для индивида и общества.

Классификация алкогольных расстройств

Существуют следующие типы расстройств, связанных с употреблением алкоголя (alcohol use disorders) [3, 4].

- злоупотребление алкоголем (alcohol misuse)¹;
- рискованное употребление (hazardous use);
- употребление алкоголя с вредными последствиями (harmful use);
- алкогольная зависимость, или алкоголизм (alcohol dependence).

В соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) алкогольная зависимость констатируется при наличии трех или более призна-

ков из приведенного ниже перечня, наблюдающихся в одно и то же время в течение последнего года:

- сильное или непреодолимое желание употребить алкоголь,
- затрудненный контроль употребления алкоголя,
- состояние отмены при прекращении употребления или снижении дозы алкоголя,
- толерантность, или необходимость увеличения дозы для достижения прежних эффектов,
- нарастающее пренебрежение иными источниками удовольствия и видами деятельности в связи с увеличением времени, затрачиваемого на употребление алкоголя и последующее восстановление нормального состояния,
- продолжающееся употребление алкоголя, несмотря на очевидные вредные последствия для физического и психического здоровья.

Близкие, хотя и не идентичные, критерии используются в Руководстве по диагностике и статистике психических расстройств, 4-е изд. (DSM-IV). Как и в МКБ-10, для диагностики зависимости от алкоголя необходимо наличие трех и более из следующих признаков, наблюдающихся в любое время в течение последних 12 мес:

- толерантность к алкоголю,
- состояние отмены при прекращении употребления, облегчаемое или устраняемое новым приемом алкоголя или сходного с ним вещества,
- частое употребление алкоголя в больших количествах и на протяжении более продолжительного времени, чем предполагалось,
- постоянное желание или повторяющиеся безуспешные попытки прекратить или уменьшить употребление алкоголя,
- затрата большого количества времени на приобретение и употребление алкоголя и последующее восстановление нормального самочувствия,
- значительное уменьшение или прекращение социальной и профессиональной деятельности или активности, связанной с отдыхом и развлечениями,
- продолжение употребления алкоголя, несмотря на постоянные или повторно возникающие неблагоприятные физические или психологические последствия.

¹ Обобщающее понятие, включающее различные расстройства, ассоциированные с употреблением алкоголя.

Подходы к лечению

Фармакотерапия алкоголизма² обычно проводится в две стадии: 1) лечение острых алкогольных расстройств, или алкогольная детоксикация; 2) противорецидивная или поддерживающая терапия.

Алкогольная детоксикация

Несмотря на принятое в научной литературе и обиходе название, понятие алкогольной детоксикации (alcohol detoxification) не тождественно понятию клиренсовой детоксикации (clearance detoxification) и не предполагает изменения состава крови путем ее «очищения» с помощью внутривенной капельной инфузии плазмозамещающих растворов или, тем более, методами экстракорпоральной детоксикации — такими как гемосорбция или плазмаферез.

Алкогольная детоксикация подразумевает прекращение употребления алкоголя и смягчение острых алкогольных расстройств фармакологическими аналогами алкоголя — агонистами гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), и в первую очередь производными бензодиазепаина [5, 6].

Препаратом выбора в лечении острых алкогольных расстройств является диазепам, оказывающий выраженные и продолжительные седативный, анксиолитический (противотревожный), снотворный и противосудорожный эффекты, а также обладающий значительной способностью предотвращать и купировать алкогольный делирий.

Близким к диазепаму по эффективности в лечении острых алкогольных расстройств является хлордиазепоксид.

В ряде стран, например в Великобритании, диазепам чаще используется при госпитальном лечении, а хлордиазепоксид скорее применяется в программах амбулаторной терапии.

Пациентам пожилого возраста и лицам с тяжелым поражением печени, затрудняющим клиренс лекарственных средств, вместо диазепама и хлордиазепоксида обычно назначают оксазепам или лоразепам, характеризующиеся коротким периодом полужизни в плазме крови.

Определенную альтернативу бензодиазепинам в смягчении отмены алкоголя представляют противосудорожные средства: карбамазепин, препараты вальпроевой кислоты и более новые антиконвульсанты — ламотриджин и топирамат.

Частым метаболическим последствием злоупотребления алкоголем служит дефицит тиамина (витамина В₁), который лежит в основе синдрома Вернике—Корсакова (а также, наряду с другими факторами, в основе болезни Маркиафавы—Биньями, центрального pontинного миелолиза и алкогольной дегенерации мозжечка) и периферической полиневропатии, и поэтому необходимым компонентом комплексного лечения пациентов с алкогольными расстройствами и предупреждения и/или лечения острой и подострой алкогольной энцефалопатии является парентеральное введение этого витамина.

Существует проблема недостаточной диагностики энцефалопатии Вернике—Корсакова: в связи с нередким бессимптомным течением данное расстройство часто (а по мнению некоторых авторов — в 80% случаев) остается нераспознанным, а в ряде случаев выявляется лишь на основе морфологических признаков в ходе аутопсии, при

том что летальность в отсутствие терапии достигает 15%, а исход в корсаковский психоз наблюдается у 60% выживших больных [3, 7].

В случае угрозы развития алкогольной пеллагры (которая, как и энцефалопатия Вернике—Корсакова, часто характеризуется стертым течением с отсутствием классической «триады Д» — деменции, диареи и дерматита) или при высокой вероятности ее наличия (например, у пациентов с многолетним массивным злоупотреблением алкоголем, недостаточным питанием с дефицитом массы тела и предполагаемым поливитаминным дефицитом) больным необходимо назначать препараты, содержащие никотиновую кислоту или никотинамид.

Как уже говорилось выше, клиренсовая детоксикация с выведением гипотетических токсинов, включая метаболиты алкоголя, не имеет надлежащего научного обоснования и практического значения в лечении алкогольной зависимости, хотя, к сожалению, в подавляющем большинстве профильных отечественных учебников и руководств (в отличие от аналогичных авторитетных зарубежных изданий, в том числе оксфордских руководств и монографий по психиатрии) «дезинтоксикация» до сих пор рассматривается в качестве ключевого компонента неотложной терапии алкоголизма.

Несмотря на то что алкогольные расстройства (за исключением острых алкогольных отравлений) не являются показанием для клиренсовой детоксикации, внутривенные капельные инфузии плазмозамещающих жидкостей (предпочтительным из которых является изотонический раствор натрия хлорида) необходимы пациентам с острыми алкогольными расстройствами, поскольку злоупотребление алкоголем (особенно продолжительное) в большинстве случаев сопровождается той или иной степенью обезвоживанием и нехваткой ионов калия и магния, а целями инфузионной терапии являются регидратация и компенсация дефицита электролитов.

Регидратация (но не «дезинтоксикация») необходима пациентам с алкогольным делирием, поскольку в горячем состоянии обезвоживание способно достигать критической степени и создавать угрозу угнетения сердечной деятельности с высоким риском смертельного исхода.

Противорецидивная (поддерживающая) терапия

Предупреждение новых алкогольных эксцессов или — в тех случаях, когда пациент не в состоянии прекратить употребление алкоголя, — смягчение алкогольной зависимости осуществляется с помощью трех рекомендованных ВОЗ средств специфической противоалкогольной терапии с доказанной клинической эффективностью: дисульфирама, акампросата и налтрексона [6].

От 50 до 75% больных алкоголизмом в течение первого года лечения возобновляют употребление алкоголя, поэтому лечебные меры, направленные не только на достижение ремиссии, но и, при невозможности трезвости для пациента, на уменьшение тяжести последствий этого употребления, в соответствии с глобальной стратегией ВОЗ приобретают первостепенное значение.

Дисульфирам относится к средствам сенсibilизирующей терапии и ухудшает переносимость алкоголя. Дейст-

² В связи с ограниченным объемом журнальной публикации нелекарственные подходы к лечению алкогольной зависимости в настоящей статье не рассматриваются.

вие препарата основано на угнетении активности ацетальдегиддегидрогеназы, приводящем к подавлению превращения уксусного альдегида (основного метаболита алкоголя) в уксусную кислоту, его накоплению в организме и — при взаимодействии с алкоголем — возникновению тягостной дисульфiram-алкогольной реакции (ацетальдегидного синдрома), побуждающей некоторых пациентов уменьшать или прекращать употребление спиртных напитков.

Основной критерий эффективности лечения дисульфiramом — уменьшение количества дней, в которые происходит употребление алкоголя (drinking days) [4, 7].

Акампросат³, наряду с кетамином и мемантином, относится к антагонистам NMDA-рецепторов как подсемейства рецепторов глутамата, но имеет (при некотором сходстве) отличный от двух других препаратов профиль фармакологического действия.

Предполагается, что фармакологическое действие акампросата как антагониста NMDA-рецепторов (и, возможно, частичного агониста ГАМК_A-рецепторов) заключается в восстановлении баланса между нейротрансмиссией ГАМК и глутамата, измененного при злоупотреблении алкоголем [8–10].

Акампросат снижает потребность в алкоголе, увеличивает вероятность воздержания от алкоголя и продолжительность периода воздержания; эффективность терапии возрастает при ее раннем начале, тотчас по завершении периода алкогольной детоксикации.

Налтрексон является антагонистом опиоидных рецепторов и препятствует выделению бета-эндорфина в ответ на этаноловые стимулы, что, в свою очередь, предупреждает массивное высвобождение мезолимбическими нейронами дофамина, лежащее в основе положительного подкрепляющего действия (positive reinforcing effect) алкоголя.

Налтрексон снижает потребление алкоголя зависимыми лицами; считается, что препарат наиболее эффективен в программах краткосрочной терапии [7].

Серьезные ожидания связываются с новым средством лечения алкогольной зависимости — налмефеном⁴.

Подобно налтрексону, налмефен относится к антагонистам опиоидных рецепторов, но обладает значительно более сильным средством к мю-опиоидным рецепторам. Кроме того, налмефен обнаруживает свойства парциально-агониста каппа-опиоидных рецепторов, что несколько изменяет профиль его фармакологической активности.

Под действием налмефена в течение полугодового приема вдвое снижается употребление алкоголя и в такой же пропорции уменьшается количество дней тяжелого пьянства [11].

Налмефен применяется курсом от 3 до 6 мес, а при благоприятном течении алкоголизма назначается «по потребности» (as-needed) — в дни, характеризующиеся высоким риском употребления алкоголя после периода воздержания (например, в значимые для зависимого индивида даты) или в условиях повышенного стресса.

Некоторые нейротропные лекарственные препараты не принадлежат к категории средств специфической проти-

воалкогольной терапии, но при этом обнаруживают способность снижать потребление алкоголя как в эксперименте с лабораторными животными, так и в условиях клинического исследования. К числу этих препаратов относится, в частности, мемантин, представляющий собой неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов⁵.

Подавляя эксайтотоксические эффекты глутамата, мемантин смягчает проявления отмены алкоголя. В опытах на животных продемонстрирована также значительная дозозависимая способность мемантина уменьшать алкогольное повреждение ЦНС, ослаблять связанные с алкогольной интоксикацией изменения поведения и предотвращать когнитивные расстройства, вызванные алкоголем [12].

По данным Е.М. Крупицкого и соавт. [13], мемантин оказывает дозозависимое редуцирующее влияние на индуцированное влечение к алкоголю, что позволяет авторам ставить вопрос о необходимости дальнейшего изучения роли антагонистов NMDA-рецепторов с хорошей переносимостью в лечении алкогольной зависимости.

Возможно, антикрейвинговое (от англ. craving — влечение) действие мемантина объясняется сходством его субъективных эффектов с субъективными эффектами алкоголя, в той или иной мере свойственным всем антагонистам глутамата.

Уменьшение потребления алкоголя связывают также с экспрессией мозгового нейротрофического фактора (brain-derived neurotrophic factor — BDNF), возрастающей под влиянием мемантина в некоторых отделах мозга, включая striatum [14].

Вероятно, что с повышенной выработкой BDNF связано нейропротективное действие мемантина, в том числе возникающие под его влиянием усиление процессов нейрогенеза в гиппокампе и активация когнитивных функций.

Показано, что у индивидов с так называемой позитивной семейной историей алкоголизма чаще, чем у лиц с негативной алкогольной семейной историей, встречается усиление функции NMDA-рецепторов [15], что также объясняет благотворные эффекты мемантина при алкогольной зависимости.

Л.Н. Muhonen и соавт. [16] на основании результатов двойного слепого рандомизированного исследования с участием 80 пациентов сообщают о сопоставимой эффективности мемантина и эсциталопрама (каждого — в дозе 20 мг) в лечении алкогольной зависимости, коморбидной с большим депрессивным расстройством.

Приведенные и многие другие данные позволяют рассматривать мемантин в качестве перспективного средства лечения алкоголизма, а также алкогольной зависимости, коморбидной с депрессией и посттравматическим стрессовым расстройством [13, 16, 17].

Помимо мемантина, способностью уменьшать тяжесть алкогольной зависимости обладают баклофен, габапентин, прегабалин, ондансетрон, модафинил, арипипразол и некоторые другие лекарственные средства.

³ В Российской Федерации акампросат не зарегистрирован.

⁴ Налмефен одобрен к применению в странах Европейского союза и в настоящее время проходит процедуру регистрации в Российской Федерации.

⁵ Мемантин также является антагонистом никотиновых ацетилхолиновых рецепторов и — подобно ондансетрону — антагонистом серотониновых 5-HT₃-рецепторов.

Баклофен, являющийся агонистом ГАМК_B-рецепторов, уменьшает тревогу и смягчает проявления алкогольной зависимости, облегчая состояние отмены алкоголя и уменьшая вероятность возобновления его употребления в период ремиссии [18, 19].

Габапентин относится к нейротропным средствам с преимущественно противосудорожной активностью. Клинические эффекты габапентина связывают с подавлением пресинаптических потенциал-зависимых натриевых и кальциевых каналов, что приводит к уменьшению высвобождения глутамата из связи с NMDA-рецепторами.

Габапентин находит применение в лечении алкогольной зависимости, а также — подобно другим антиконвульсантам — обладает способностью смягчать состояние отмены алкоголя [10].

Прегабалин обладает сходным с габапентином фармакологическим действием и в отдельных исследованиях демонстрирует превосходство над плацебо в предупреждении рецидивов алкогольной зависимости [18, 20].

Ондансетрон блокирует серотониновые 5-HT₃-рецепторы и обладает способностью снижать потребление алкоголя у зависимых лиц, причем его эффективность определяется генетическими способностями индивида; отмечено, в частности, снижение дозы потребляемого алкоголя у лиц, являющихся носителями LL-аллели гена, контролирующего синтез переносчика серотонина [21].

Модафинил относится к лекарственным средствам с не до конца изученными механизмами действия; в эксперименте отмечены гистаминергические, дофаминергические, серотонинергические и другие эффекты модафинила. Препарат повышает уровень бодрствования и отчасти обладает свойствами психостимулятора, но не относится к амфетаминам и, как считается, не обладает наркотическими свойствами, хотя последнее утверждение требует проведения дополнительных специальных исследований.

Модафинил обнаруживает лечебные эффекты при нарколепсии, гиперсомнии, синдроме ночного апноэ, а также при биполярном расстройстве, деперсонализации, рассеянном склерозе, кокаиновой зависимости и некоторых других нервных и психических болезнях. Показано, что у лиц с алкогольной зависимостью с недостаточным контролем импульсивного поведения (но не у других типов больных алкоголизмом) модафинил уменьшает риск рецидива и увеличивает продолжительность периода воздержания от алкоголя [22].

Арипипразол относится к атипичным антипсихотикам, проявляет свойства антагониста либо частичного (парциального) агониста различных подтипов серотониновых, дофаминовых, никотиновых ацетилхолиновых, мускариновых ацетилхолиновых и некоторых других рецепторов, а также оказывает влияние на переносчик серотонина, норадреналина и дофамина и находит применение при шизофрении и аффективных психозах; основные эффекты препарата, по-видимому, связаны с воздействием на дофаминовые D₂-рецепторы (скорее частично агонистическим, чем антагонистическим) и на отдельные подтипы серотониновых (в первую очередь 5-HT_{1A} и 5-HT_{2A}) рецепторов.

Арипипразол обнаруживает эффективность при лечении различных зависимостей, включая алкогольную, что, вероятно, можно объяснить улучшением нейротрансмиссии дофамина под влиянием препарата [23].

К особенностям лечения алкоголизма (как и других зависимостей) в Российской Федерации относится необоснованно расширенное применение антипсихотиков (нейролептиков), что находит отражение в профильных учебниках и руководствах.

Согласно распространенному в российской наркологии представлению о «синдроме патологического влечения к психоактивным веществам»⁶ (необходимо оговориться, что научную обоснованность этого представления признают далеко не все российские специалисты), потребность в алкоголе рассматривается в качестве психопатологического образования, требующего назначения антипсихотиков.

В соответствии с данными многочисленных клинических исследований, метаанализов и Кокрановских обзоров (объем статьи позволяет сослаться лишь на некоторые из них), антипсихотики (за исключением особых изолированных случаев и отдельных препаратов с особыми свойствами, в первую очередь упомянутого выше арипипразола с атипичными дофаминергическими эффектами) не оказывают влияния на алкогольную зависимость или ухудшают течение алкоголизма (что автор данной статьи склонен объяснять, в числе прочих причин, ухудшением когнитивных функций под влиянием антипсихотиков) [24, 25].

Злоупотребление алкоголем характеризуется, наряду с прочими нейрохимическими изменениями, снижением содержания дофамина в префронтальной коре больших полушарий мозга; предполагается, что дефицит дофамина, наряду с другими факторами, играет ключевую роль в формировании потребности в алкоголе [4, 10].

Антипсихотики, выступая в роли антагонистов дофамина, способствуют снижению его содержания в разных отделах мозга; логично было бы предположить, что усугубление его нехватки в префронтальной коре скорее будет способствовать не ослаблению, а, напротив, активации поведения, направленного на употребление алкоголя.

Следует также подчеркнуть, что влечение к алкоголю (равно как и к другим психоактивным веществам) не входит в перечень показаний, включенных в формуляры применяемых в нашей стране антипсихотиков и, таким образом, их назначение с целью подавления этого влечения не обосновано и не соответствует действующему законодательству.

Традиционной мишенью противоалкогольной терапии являются случаи алкогольной зависимости. Вместе с тем большое значение для общественного здоровья имеет распознавание случаев злоупотребления алкоголем без признаков зависимости, но с очевидными негативными медицинскими последствиями. Выявление подобного типа алкогольных расстройств и оказание помощи пациентам обычно являются уделом не психиатров или наркологов, а врачей общей клинической практики, включая неврологов, кардиологов, гастроэнтерологов и других специалистов.

⁶ Данное понятие имеет исключительно внутрисекторное применение, не включено в глоссарии ВОЗ и не используется в зарубежных научных публикациях.

1. Status Report on Alcohol and Health in 35 European Countries, 2013. Geneva: WHO, 2014.
2. Немцов АВ. Алкогольная история России: новейший период. Москва: Книжный дом «ЛИБРОКОМ»; 2009. 320 с. [Nemtsov AV. *Alkohol'naya istoriya Rossii: noveishii period* [Alcoholic history of Russia: the latest period]. Moscow: Knizhnyi dom «LIBROKOM»; 2009. 320 p.]
3. Cowen P, Harrison P, Burns T. Shorter Oxford Textbook of Psychiatry. 6th ed. Oxford: Oxford University Press; 2012. 818 p.
4. Latt N, Conigrave K, Saunders JB, et al. Addiction Medicine. New York: Oxford University Press; 2009. 459 p.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/med/9780199539338.001.0001>.
5. Lingford-Hughes AR, Davies SJ, McIver S, et al. Addiction. *Br Med Bull*. 2003;65:209–22. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/bmb/65.1.209>.
6. Taylor D, Paton C, Kapur S. The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry (11th ed.). London: Wiley-Blackwell; 2012. 666 p.
7. Tyrer P, Silk KR. Effective treatment in Psychiatry. New York: Cambridge University Press; 2011. 563 p.
8. Aubin HJ, Daepfen JB. Emerging pharmacotherapies for alcohol dependence: a systematic review focusing on reduction in consumption. *Drug Alcohol Depend*. 2013;133(1):15–29. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2013.04.025>.
9. Ginsburg BC, Lamb RJ. Drug effects on multiple and concurrent schedules of ethanol- and food-maintained behavior: context dependent selectivity. *Br J Pharmacol*. 2014;171(14):3499–510. DOI: [10.1111/bph.12707](http://dx.doi.org/10.1111/bph.12707).
10. Nutt DJ, Nestor LJ. Addiction. Oxford: Oxford University Press; 2013. 89 p.
11. Van den Brink W, Sorensen P, Torup L, et al. Long-term efficacy, tolerability and safety of nalmefene as-needed in patients with alcohol dependence: a 1-year, randomised controlled study. *J Psychopharmacol*. 2014;28(8):733–44. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/0269881114527362>.
12. Idrus NM, McGough NN, Riley EP, Thomas JD. Administration of memantine during withdrawal mitigates overactivity and spatial learning impairments associated with neonatal alcohol exposure in rats. *Alcohol Clin Exp Res*. 2014;38(2):529–37. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/acer.12259>.
13. Krupitsky EM, Neznanova O, Masalov D, et al. Effect of memantine on cue-induced alcohol craving in recovering alcohol-dependent patients. *Am J Psychiatry*. 2007;164(3):519–23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.164.3.519>.
14. Jeanblanc J, Coune F, Botia B, Naassila M. Brain-derived neurotrophic factor mediates the suppression of alcohol self-administration by memantine. *Addict Biol*. 2014;19(5):758–69. DOI: [10.1111/adb.12039](http://dx.doi.org/10.1111/adb.12039). Epub 2013 Feb 16.
15. Narayanan B, Stevens MC, Jiantonio RE, et al. Effects of memantine on event-related potential, oscillations, and complexity in individuals with and without family histories of alcoholism. *J Stud Alcohol Drugs*. 2013;74(2):245–57.
16. Muhonen LH, Lönnqvist J, Juva K, Alho H. Double-blind, randomized comparison of memantine and escitalopram for the treatment of major depressive disorder comorbid with alcohol dependence. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(3):392–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.4088/JCP.v69n0308>.
17. Sofuoglu M, Rosenheck R, Petrakis I. Pharmacological treatment of comorbid PTSD and substance use disorder: recent progress. *Addict Behav*. 2014;39(2):428–33. DOI: [10.1016/j.addbeh.2013.08.014](http://dx.doi.org/10.1016/j.addbeh.2013.08.014). Epub 2013 Aug 22.
18. Martinotti G, Lupi M, Sarchione F, et al. The potential of pregabalin in neurology, psychiatry and addiction: a qualitative overview. *Curr Pharm Des*. 2013;19(35):6367–74. DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/13816128113199990425>.
19. Müller CA, Geisel O, Banas R, Heinz A. Current pharmacological treatment approaches for alcohol dependence. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(4):471–81. DOI: [10.1517/14656566.2014.876008](http://dx.doi.org/10.1517/14656566.2014.876008). Epub 2014 Jan 23.
20. Guglielmo R, Martinotti G, Clerici M, Janiri L. Pregabalin for alcohol dependence: a critical review of the literature. *Adv Ther*. 2012;29(11):947–57. DOI: [10.1007/s12325-012-0061-5](http://dx.doi.org/10.1007/s12325-012-0061-5). Epub 2012 Nov 5.
21. Kenna GA, Zywiak WH, Swift RM, et al. Ondansetron reduces naturalistic drinking in nontreatment-seeking alcohol-dependent individuals with the LL 5'-HTTLPR Genotype: a laboratory study. *Alcohol Clin Exp Res*. 2014;38(6):1567–74. DOI: [10.1111/acer.12410](http://dx.doi.org/10.1111/acer.12410). Epub 2014 Apr 28.
22. Joos L, Schmaal L, Broos N, Goudriaan AE. Modafinil in alcohol-dependent patients: the effect on relapse. *Tijdschr Psychiatr*. 2013;55(11):879–84.
23. Brunetti M, Di Tizio L, Dezi S, et al. Aripiprazole, alcohol and substance abuse: a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012;16(10):1346–54.
24. Kishi T, Sevy S, Chekuri R, Correll CU. Antipsychotics for primary alcohol dependence: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(7):e642–54. DOI: <http://dx.doi.org/10.4088/JCP.12r08178>.
25. Mann K. Pharmacotherapy of alcohol dependence: a review of the clinical data. *CNS Drugs*. 2004;18(8):485–504. DOI: <http://dx.doi.org/10.2165/00023210-200418080-00002>.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

Журнал «Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика»

представлен в Научной электронной библиотеке: <http://www.elibrary.ru>

в Научной электронной библиотеке «Киберленинка»: <http://cyberleninka.ru>

на сайте издательства: <http://nnp.ima-press.net>

Замерград М.В., Парфенов В.А., Яхно Н.Н.

Клиника нервных болезней им. А.Я. Кожевникова ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
119435, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Оптимальная длительность терапии в восстановительном периоде вестибулярных заболеваний

Головокружение — частый симптом в неврологической и общей медицинской практике. В большинстве случаев головокружение бывает обусловлено заболеваниями центрального или периферического отдела вестибулярной системы. Среди наиболее распространенных заболеваний вестибулярной системы — доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение, болезнь Меньера, вестибулярный нейронит и цереброваскулярные заболевания. Одним из основных методов лечения заболеваний, сопровождающихся головокружением, является вестибулярная реабилитация — комплекс упражнений, цель которых состоит в стимуляции вестибулярной компенсации. Полноценная вестибулярная компенсация позволяет больному избавиться от головокружения и неустойчивости даже в тех случаях, когда повреждение вестибулярной системы оказывается необратимым. Некоторые лекарственные средства способны повысить эффективность вестибулярной реабилитации. При этом оптимальная продолжительность лечения при наиболее распространенных вестибулярных расстройствах недостаточно изучена.

В статье представлены результаты наблюдательной программы, целью которой было определение оптимальной продолжительности вестибулярной реабилитации в сочетании с приемом танакана у пациентов с односторонним непрогрессирующим периферическим вестибулярным расстройством.

Пациенты и методы. Проанализировано 46 пациентов в возрасте от 19 до 70 лет, проходящих вестибулярную реабилитацию и принимающих танакан в связи с головокружением, обусловленным вестибулярным нейронитом ($n=44$), лабиринтитом ($n=1$) и синдромом Рамсея Ханта ($n=1$). Все пациенты были осмотрены четыре раза. Регистрировались симптомы и анамнез заболевания. При сборе жалоб оценивалась выраженность вестибулярных нарушений, в том числе головокружения. Объективизация симптомов головокружения осуществлялась с помощью Шкалы оценки головокружения (ШОГ) и 5-балльной Шкалы субъективной оценки выраженности головокружения. Всем пациентам проводилось стандартное соматическое и неврологическое исследование, выполнялась видеонистагмография. Во время первого визита после установления диагноза пациентам подбирались вестибулярная гимнастика, а для ускорения вестибулярной компенсации назначался танакан в дозе 40 мг 3 раза в сутки. При втором, третьем и четвертом визитах снова регистрировались симптомы заболевания, а также оценивалась динамика состояния пациента на фоне лечения.

Результаты исследования. Установлено, что оптимальная продолжительность лечения составляет не менее 2 мес. Сочетание вестибулярной гимнастики с приемом танакана приводило к уменьшению симптомов вестибулярной дисфункции, а также улучшению эмоционального состояния пациентов.

Ключевые слова: головокружение; вестибулярный нейронит; вестибулярная реабилитация.

Контакты: Максим Валерьевич Замерград; zamergrad@gmail.com

Для ссылки: Замерград МВ, Парфенов ВА, Яхно НН. Оптимальная длительность терапии в восстановительном периоде вестибулярных заболеваний. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;(3):10–16.

Optimal duration of therapy in the recovery period of vestibular diseases

Zamergrad M.V., Parfenov V.A., Yakhno N.N.

*A.Ya. Kozhevnikov Clinic of Nervous System Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991*

Dizziness is a common symptom in neurological and general medical practice. In most cases it is caused by diseases of the central or peripheral vestibular system. The most common vestibular system diseases include benign paroxysmal postural vertigo, dizziness, Meniere's disease, vestibular neuronitis, and cerebrovascular diseases. One of the main treatments for the diseases accompanied by dizziness is vestibular rehabilitation that is a complex of exercises, the goal of which is to stimulate vestibular compensation. Adequate vestibular compensation allows a patient to get rid of dizziness and unsteadiness even though vestibular system injury is irreversible. Some medications are able to enhance the efficiency of vestibular rehabilitation. At the same time, the optimal duration of treatment for the most common vestibular disorders has not been adequately explored.

The paper gives the results of an observational program, whose purpose was to determine the optimal duration of vestibular rehabilitation in combination with the use of tanakan in patients with non-progressive unilateral peripheral vestibular disorder.

Patients and methods. Data on 46 patients aged 19 to 70 years who underwent vestibular rehabilitation and took tanakan for vertigo caused by vestibular neuronitis ($n = 44$), labyrinthitis ($n = 1$), or Ramsay Hunt syndrome ($n = 1$) were analyzed. All the patients were examined four times. The symptoms were recorded and the histories of disease were considered. The degree of vestibular disorders, including vertigo, was assessed when collecting complaints. The symptoms of vertigo were objectivized using its vertigo rating scale and five-point subjective rating scale for vertigo. All the patients underwent standard somatic and neurological examinations and videonystagmography. During the first visit after diagnosis, vestibular exercises were chosen for the patients and tanakan was used in a dose of 40 mg thrice daily to accelerate vestibular compensation. During visits 2, 3, and 4, the symptoms of the disease were recorded in the patients and the time course of treatment-induced changes in their status was estimated.

Results. The optimal duration of treatment was established to be at least 2 months. Vestibular exercises in combination with the intake of tanakan resulted in a reduction in the symptoms of vestibular dysfunction and in emotional improvement in the patients.

Key words: dizziness; vestibular neuronitis; vestibular rehabilitation.

Contact: Maksim Valeryevich Zamergrad; zamergrad@gmail.com

For reference: Zamergrad MV, Parfenov VA, Yakhno NN. Optimal duration of therapy in the recovery period of vestibular diseases. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;(3):10–16.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-3-10-16>

Головокружение — ощущение мнимого вращения окружающих предметов или самого больного в пространстве — относится к наиболее распространенным симптомам в неврологической и общей врачебной практике. Хотя бы раз в жизни головокружение испытывают 20–30% людей; ежегодно головокружение возникает у 4,9% [1].

Головокружение возникает вследствие повреждения вестибулярной системы на любом уровне: от рецепторов лабиринта внутреннего уха до центральных отделов вестибулярного анализатора в области ствола мозга, мозжечка и даже коры головного мозга. Чаще всего причиной головокружения бывают расстройства периферической вестибулярной системы — лабиринта внутреннего уха и вестибулярного нерва [2].

Один из наиболее действенных методов лечения головокружения — вестибулярная реабилитация. Эффективность вестибулярной реабилитации при заболеваниях как периферического, так и центрального отделов вестибулярного анализатора подтверждена многочисленными исследованиями [3–5]. Однако какова оптимальная продолжительность курса вестибулярной реабилитации при различных заболеваниях вестибулярной системы — остается неясным. Вероятно, она определяется сроками наступления вестибулярной компенсации, достижение которой обычно занимает 2–6 мес при заболеваниях периферического вестибулярного анализатора и от полугода до 2 лет при повреждениях центрального отдела вестибулярной системы. Сроки вестибулярной компенсации колеблются в широких пределах, а однозначных рекомендаций по продолжительности курса вестибулярной гимнастики пока не разработано.

Помимо вестибулярной гимнастики, наступление вестибулярной компенсации ускоряют некоторые лекарственные средства, прежде всего стимулирующие центральную нервную систему (ЦНС), например кофеин и амфетамины [6]. Одним из препаратов, стимулирующих вестибулярную компенсацию при различных заболеваниях центрального и периферического отделов вестибулярной системы, является EGb 761 (танакан). Способность EGb 761 ускорять вестибулярную компенсацию была продемонстрирована в много-

численных исследованиях. Первые данные о влиянии EGb 761 на центральную вестибулярную компенсацию были получены в экспериментах на животных [7–10].

Результаты клинических исследований подтверждены экспериментальными данными. K.F. Hamann [11, 12] в плацебоконтролируемом исследовании показал, что у пациентов, в течение 4 нед принимавших танакан в связи с односторонней периферической вестибулопатией, достоверно уменьшалась амплитуда отклонения центра тяжести по данным постурографии.

J.P. Haguenaue и соавт. [13] в плацебоконтролируемом исследовании обнаружили субъективное уменьшение симптомов головокружения и тенденцию к нормализации показателей калорической пробы в группе пациентов, принимающих EGb 761, через 3 мес после начала лечения.

C.F. Claussen и M.V. Kirtane [14] в плацебоконтролируемом исследовании продемонстрировали уменьшение неустойчивости (при краниокорпорографии) у пациентов с головокружением и атаксией, принимающих EGb 761 в течение 12 нед.

Таким образом, на сегодняшний день имеется ряд экспериментальных и клинических исследований, свидетельствующих о способности EGb 761 ускорять восстановление при различных вестибулярных заболеваниях. Однако остаются не до конца выясненными оптимальная продолжительность курса лечения танаканом, а также динамика восстановления различных функций при вестибулярной реабилитации, что и послужило целью настоящего наблюдательного исследования.

Пациенты и методы. В наблюдательном исследовании приняли участие пациенты, пришедшие на амбулаторный прием к неврологу в связи с острым приступом вестибулярного головокружения. Головокружение сопровождалось тошнотой, часто рвотой, неустойчивостью при ходьбе и было обусловлено острым непрогрессирующим повреждением периферического отдела вестибулярного анализатора.

Критериями включения пациентов в исследование были возраст от 18 до 70 лет, возможность следовать протоколу и готовность подписать информированное согласие об

участии в наблюдении. Головокружение должно было быть вызвано односторонним непрогрессирующим повреждением периферического отдела вестибулярного анализатора с давностью заболевания от 7 дней до 1 мес. При этом должны были присутствовать признаки вестибулярной субкомпенсации, как субъективные (головокружение, неустойчивость, осциллопия), так и объективные (нистагм, положительные пробы Хальмаги, Ромберга, Фукуда, проба со встряхиванием головы).

Критериями исключения были прогрессирующие или рецидивирующие заболевания периферического отдела вестибулярного анализатора (в частности, доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение, болезнь Меньера, перилимфатическая фистула, шваннома преддверно-улиткового нерва), расстройства центральных отделов вестибулярного анализатора, например при инсульте, рассеянном склерозе, прием препаратов, способных затруднить оценку результатов лечения (вестибулярных супрессантов, препаратов с ноотропным и анксиолитическим эффектом, психотропных средств, антидепрессантов, бетагистина дигидрохлорида), а также злокачественные новообразования, психические расстройства, грубые нарушения зрения, гиперчувствительность к любым компонентам исследуемого препарата, беременность.

Всего в исследование были включены 47 пациентов. Один пациент выбыл из исследования в связи со сменой места жительства. Таким образом, закончили исследование 46 больных. Среди них было 18 (39%) мужчин и 28 (61%) женщин. Средний возраст составил 47 лет (95% ДИ 42,9–51,1; от 19 до 70 лет).

В качестве причины головокружения у 44 (95,6%) из 46 пациентов был диагностирован вестибулярный нейронит; у одного (2,2%) — опоясывающий герпес с поражением коленного ганглия (синдром Рамсея Ханта), у одного (2,2%) — лабиринтит.

У одной больной острое головокружение сопровождалось резким односторонним снижением слуха по нейросенсорному типу и везикулезными высыпаниями в области наружного слухового прохода и ушной раковины, что позволило диагностировать опоясывающий герпес с поражением коленного ганглия.

Диагноз лабиринтита был поставлен одному пациенту, у которого, помимо симптомов вестибулярного нейронита, отмечено острое одностороннее снижение слуха по нейросенсорному типу, подтвержденное результатами тональной пороговой аудиометрии.

Все больные были осмотрены четыре раза. Во время первого визита каждый пациент подписывал информированное согласие. Регистрировались симптомы и анамнез заболевания. При сборе жалоб оценивали выраженность вестибулярных нарушений, в том числе головокружения. Объективизация симптомов головокружения осуществлялась с помощью Шкалы оценки головокружения (ШОГ) [Dizziness Handicap Inventory (DHI)] и 5-балльной Шкалы субъективной оценки выраженности головокружения.

ШОГ разработана G. Jacobson и C.W. Newman [15] в 1990 г. и широко применяется для объективизации выраженности головокружения в различных клинических исследованиях. Русифицированная версия шкалы использовалась с разрешения автора. Шкала включает 25 вопросов с тремя вариантами ответов на каждый («да», «нет», «иногда»).

Ответ на вопрос «да» оценивался в 4 балла, «иногда» — в 2 балла, «нет» — в 0 баллов. Таким образом, сумма баллов по ШОГ может составлять от 0 (нет головокружения) до 100 (очень выраженное головокружение). При сумме баллов от 1 до 30 говорят о легком головокружении, от 31 до 60 — об умеренном, свыше 60 — о выраженном головокружении. ШОГ имеет три подшкалы: функциональную (по ней оценивают, в какой степени головокружение нарушает повседневную активность больного), эмоциональную (в какой степени головокружение нарушает эмоциональное состояние больного) и физикальную (в какой степени движения головы и тела влияют на головокружение) [15]. В целом эта шкала позволяет количественно оценить влияние вестибулярных заболеваний на физическое и эмоциональное состояние пациента, что особенно важно при динамическом контроле за ходом лечения.

По Шкале субъективной оценки выраженности головокружения больные оценивали свое состояние в баллах: 0 — нет симптомов; 1 — легкие симптомы; 2 — умеренные симптомы; 3 — выраженные симптомы; 4 — очень сильно выраженные симптомы.

Всем пациентам проводилось стандартное соматическое и неврологическое обследование. Состояние вестибулярной системы оценивали с помощью позиционных проб Дикса—Холлпайка и МакКлюра—Пагини, пробы Хальмаги, пробы со встряхиванием головы, проб Фукуда, Вальсальвы и гипервентиляционной пробы. Кроме того, выполнялась видеонистагмография с исследованием спонтанного, установочного и позиционного нистагма, зрительных саккад, плавных следящих движений глаз, оптокинетического нистагма.

Для исключения других заболеваний нервной системы, протекающих под маской периферической вестибулопатии, проводились дополнительные инструментальные исследования — компьютерная или магнитно-резонансная томография головного мозга.

Во время первого визита после постановки диагноза пациентам подбирались вестибулярная гимнастика, а для ускорения вестибулярной компенсации назначался танакан в дозе 40 мг 3 раза в сутки.

При втором, третьем и четвертом визитах снова регистрировались симптомы заболевания, а также оценивалась динамика состояния пациента на фоне лечения при помощи вычисления суммарного балла, баллов по подшкалам ШОГ и сравнения их с аналогичными результатами предыдущего визита. В тех случаях, когда разница между суммами баллов по ШОГ во время предыдущего и последующего визитов составляла ≥ 10 , можно было говорить о значимом снижении выраженности головокружения. Таким образом определялись сроки наступления наилучшего терапевтического эффекта. Например, у пациента сумма баллов во время первого визита составила 100, второго визита (1 мес после начала лечения) — 80, третьего (2 мес с начала лечения) — 60 и четвертого (3 мес с начала лечения) — 55. В этом случае наилучший терапевтический эффект наступал через 2 мес, поскольку различия между показателями четвертого и третьего визитов < 10 баллов и, следовательно, незначимы.

При оценке динамики состояния пациентов по ШОГ значимым считалось снижение суммы на 4 балла и более по сравнению с измерением во время предыдущего визита.

Таблица 1. *Выраженность головокружения по ШОГ в процессе вестибулярной реабилитации и приема танакана по 120 мг/сут, баллы, среднее значение (95% ДИ)*

Время обследования	Сумма баллов	функциональная	Подшкала эмоциональная	физикальная
Исходно (визит 1)	54,9 (49,7–60,1)	23,2 (20,9–25,5)	16,1 (13,7–18,4)	15,7 (14,1–17,2)
Через 1 мес (визит 2)	29,7 (24,9–34,4)*	12,3 (10,0–14,6)*	8,8 (6,9–10,7)*	8,6 (7,4–9,7)*
Через 2 мес (визит 3)	10,9 (8,7–13,0)**	3,9 (2,9–4,9)**	2,8 (1,9–3,8)**	4,1 (3,4–4,9)**
Через 3 мес (визит 4)	8,0 (6,4–9,6)	3,2 (2,4–4,0)	1,8 (1,1–2,4)	3,0 (2,4–3,7)

Примечание. * – $p < 0,05$ при сравнении показателей второго и первого визитов; ** – $p < 0,05$ при сравнении показателей третьего и второго визитов.

Статистическая обработка проводилась с помощью программы Statistica. Проводились визуальный и описательный анализ, построение профилей пациентов, расчет долей с доверительным интервалом (ДИ), сравнение доли с константой с использованием z-критерия.

Статистический анализ проводился в популяции всех рандомизированных пациентов, подлежащих лечению (intention-to-treat – ИТТ-популяция), и в популяции пациентов, завершивших лечение в соответствии с протоколом (per protocol – РР-популяция). В ИТТ-популяцию вошло 46 пациентов, в РР-популяцию – 45 (один больной был исключен в связи с отклонениями от протокола).

Результаты для ИТТ- и РР-популяций были практически идентичными, поэтому в дальнейшем приводятся данные анализа лишь ИТТ-популяции.

Результаты исследования. Результаты оценки выраженности головокружения по ШОГ при первом обращении и в динамике на фоне лечения в ИТТ-популяции представлены в табл. 1.

Из табл. 1 видно, что средние значения суммы баллов по ШОГ значительно уменьшаются во время второго и третьего визитов (т. е. разница между суммами баллов на предыдущем и последующем визитах ≥ 10); причем эти изменения статистически достоверны ($p < 0,05$). Средняя сумма баллов по ШОГ во время четвертого визита значимо не отличается от таковой во время третьего визита (разница < 10 баллов). Графическое отображение динамики средней суммы баллов по ШОГ при исследовании во время четырех визитов представлено на рис. 1.

Из рис. 1 видно, что доверительные интервалы средних значений ШОГ третьего и четвертого визитов пересекаются, что говорит об отсутствии значимого эффекта на 3-м месяце лечения.

Похожая динамика отмечается и при анализе среднего балла по функциональной, эмоциональной и физической подшкалам ШОГ: показатели

первых трех визитов значимо различаются, тогда как показатели, полученные во время четвертого визита, мало отличаются от соответствующих показателей третьего визита.

Анализ сроков наступления наилучшего терапевтического эффекта у пациентов с острым непрогрессирующим периферическим вестибулярным заболеванием продемонстрировал, что у 71,7% пациентов показатели ШОГ, полученные во время третьего визита (спустя 2 мес от начала лечения), были достоверно лучше, чем при втором, и значимо не отличались от показателей четвертого визита (рис. 2). Из этого можно заключить, что оптимальная продолжительность лечения в этой группе пациентов составляла ≥ 2 мес. У 19,6% пациентов показатели ШОГ через 1 мес лечения были достоверно лучше, чем во время первого визита, и уже существенно не менялись к третьему и четвертому визитам.

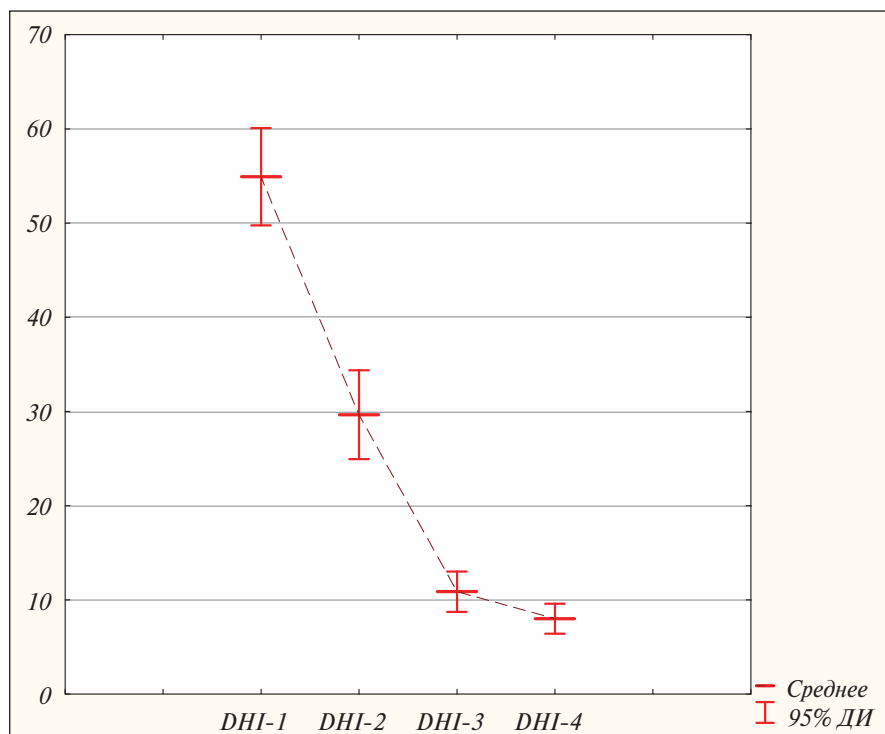


Рис. 1. *Выраженность головокружения по ШОГ в процессе вестибулярной реабилитации и приема танакана по 120 мг/сут (суммарный балл). Сумма баллов по ШОГ: DHI-1 – во время первого визита, DHI-2 – второго визита, DHI-3 – третьего визита, DHI-4 – четвертого визита*

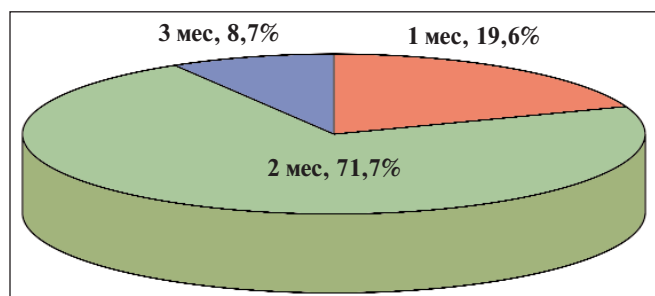


Рис. 2. Сроки наступления наилучшего терапевтического эффекта у пациентов, проходящих вестибулярную реабилитацию по поводу острого непрогрессирующего периферического вестибулярного заболевания

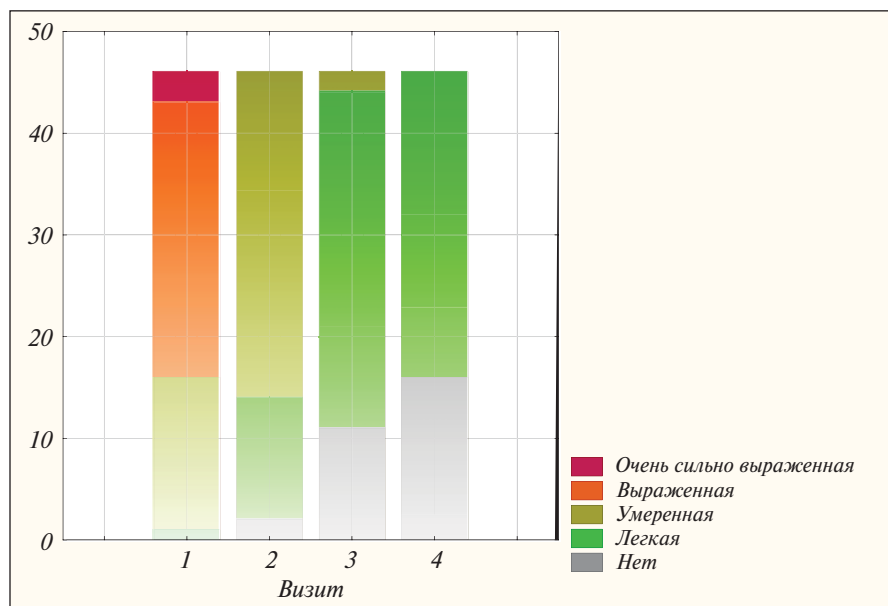


Рис. 3. Интенсивность головокружения по Шкале субъективной оценки выраженности головокружения в ходе лечения

Наконец, у 8,7% пациентов показатели продолжали улучшаться к четвертому визиту, т. е. во время четвертого визита они значимо отличались от аналогичных показателей третьего визита.

Результаты оценки выраженности симптомов заболевания по Шкале субъективной оценки выраженности головокружения представлены в табл. 2.

Таблица 2. Интенсивность головокружения по Шкале субъективной оценки выраженности головокружения в процессе вестибулярной реабилитации и приема танакана по 120 мг/сут, баллы, среднее значение (95% ДИ)

Время обследования	Средний балл
Исходно (визит 1)	2,7 (2,5–2,9)
Через 1 мес (визит 2)	1,7 (1,5–1,8)
Через 2 мес (визит 3)	0,8 (0,66–0,95)
Через 3 мес (визит 4)	0,7 (0,5–0,8)

Во время первого визита (визит включения) большинство (59%) пациентов имели выраженные симптомы головокружения. Треть (33%) больных испытывали умеренные симптомы, оставшиеся испытывали очень сильно выраженные (6%) либо легкие (2%) симптомы.

Уже при втором визите пациентов с выраженными и очень сильно выраженными симптомами не было. Большинство (70%) испытывали умеренные симптомы головокружения. Четверть (26%) больных испытывали легкие симптомы, у остальных (4%) симптомы головокружения отсутствовали. К третьему визиту большинство (72%) пациентов испытывали лишь легкие симптомы головокружения, у 24% симптомы отсутствовали, незначительная часть больных (4%) имели умеренные симптомы головокружения. К четвертому визиту 65% пациентов испытывали легкие симптомы головокружения, тогда как у оставшихся 35% симптомы отсутствовали. Средний балл по Шкале субъективной оценки выраженности головокружения во время первых трех визитов достоверно различался ($p < 0,05$).

Изменение оценки своего состояния пациентами по Шкале субъективной оценки выраженности головокружения в процессе лечения представлено на рис. 3.

Обсуждение. Результаты проведенного наблюдательного исследования показали широкую распространенность вестибулярного нейронита среди обращающихся за консультацией к неврологу пациентов, которым требовалась вестибулярная реабилитация. Вестибулярный нейронит вызывается воспалением вестибулярного нерва, в качестве причины которого предполагается вирус простого герпеса первого типа [16]. Заболевание

проявляется внезапным и продолжительным приступом системного головокружения с тошнотой, рвотой и нарушением равновесия. Головокружение сопровождается направленным в сторону неповрежденного лабиринта горизонтальным нистагмом с небольшим торсионным компонентом. Нистагм подавляется фиксацией взгляда и постепенно, по мере формирования вестибулярной компенсации, уменьшается и

исчезает в течение нескольких недель. Слух при вестибулярном нейроните не снижается. При исследовании в острой стадии нередко отмечается выраженная вестибулярная атаксия: больной не может стоять или ходить без посторонней помощи. Расстройства равновесия сохраняются и в подострой стадии, в которой наблюдались большинство наших пациентов.

Длительность головокружения колеблется от нескольких часов до нескольких суток. Благодаря механизмам центральной вестибулярной ком-

пенсации головокружение и неустойчивость частично регрессируют; вестибулярная гипо- или арефлексия на стороне поражения во многих случаях сохраняется длительно [17], что было отмечено у всех наших пациентов и послужило основой диагностики.

В предыдущих исследованиях было показано, что вестибулярная реабилитация ускоряет восстановление пациентов, страдающих непрогрессирующими заболеваниями периферического отдела вестибулярного анализатора [4], а танакан может стимулировать вестибулярную компенсацию, повышая тем самым эффективность вестибулярной реабилитации [11, 13, 14]. Вопрос об оптимальных сроках лечения остается открытым, поскольку результаты уже проведенных исследований противоречивы. Так, K.F. Hamann [11] установил, что значимое улучшение состояния пациентов, проходящих реабилитацию и принимающих танакан, достигалось через 4 нед после начала лечения, тогда как J.P. Huguenaug и соавт. [13], а также C.F. Claussen и M.V. Kirtane [14] регистрировали значимое улучшение лишь спустя 3 мес от начала лечения.

Результаты нашего наблюдательного исследования свидетельствуют о том, что в большинстве случаев оптимальная продолжительность лечения составляет ≥ 2 мес. В дальнейшем, к четвертому визиту (т. е. спустя 3 мес от начала лечения), состояние пациентов продолжало несколько улучшаться, хотя улучшение и не было статистически значимым. Это заключение основывается на результатах анализа динамики средней суммы баллов по ШОГ, среднего балла по подшкалам ШОГ, а также среднего балла по Шкале субъективной оценки выраженности головокружения.

Улучшение по всем подшкалам ШОГ свидетельствует о том, что вестибулярная реабилитация в сочетании с танаканом улучшает повседневную активность пациентов с повреждением периферического отдела вестибулярного анализатора, уменьшает очень характерную для вестибулярных дисфункций зависимость головокружения от движений вообще и головы в особенности, а также улучшает эмоциональное состояние пациентов. Последнее обстоятельство интересно

еще и потому, что при сравнении среднего балла по разным подшкалам ШОГ во время третьего и заключительного четвертого визитов (т. е. спустя 2 и 3 мес лечения) наименьшим оказался балл именно по эмоциональной подшкале ШОГ. При последнем визите он был почти в 2 раза меньше, чем аналогичный показатель по функциональной и физикальной подшкалам. При этом исходно, во время первого визита, средний балл по эмоциональной подшкале хотя и был несколько ниже (примерно в 1,5 раза), чем средний балл по функциональной шкале, но при этом существенно не отличался от среднего балла по физикальной шкале. Более существенное снижение балла по эмоциональной шкале не было статистически достоверным, однако выявленная тенденция может свидетельствовать о влиянии танакана на эмоциональное состояние пациентов с головокружением. Поскольку предположение о способности EGb 761 уменьшать тревогу выдвигалось и в других исследованиях, как клинических, так и экспериментальных [18, 19], целесообразны дальнейшие исследования, оценивающие способность танакана улучшать эмоциональное состояние пациентов, страдающих острыми и хроническими вестибулярными расстройствами. Возможный анксиолитический эффект танакана может быть очень важен в лечении таких пациентов, поскольку тесная взаимосвязь вестибулярных нарушений с эмоциональными расстройствами хорошо известна [20–22].

Ограничением исследования служит отсутствие рандомизации и плацебо-контроля, однако это не входило в цели данного наблюдательного исследования, отражающего реальную клиническую практику.

Таким образом, проведенное наблюдательное исследование показало, что оптимальная продолжительность курса лечения танаканом пациентов, проходящих вестибулярную реабилитацию по поводу головокружения, составляет ≥ 2 мес. Сочетание вестибулярной гимнастики с танаканом способствует улучшению функционального и эмоционального состояния больных с вестибулярной дисфункцией, а также повышает повседневную активность и, в конечном итоге, качество жизни таких пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Neuhauser HK. Epidemiology of vestibular vertigo. *Neurology*. 2005;65:898–904. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000175987.59991.3d>.
2. Замерград МВ, Парфенов ВА, Яхно НН и др. Диагностика системного головокружения в амбулаторной практике. *Неврологический журнал*. 2014;19(2):23–9. [Zamergrad MV, Parfenov VA, Yakhno NN, et al. The diagnosis of systemic vertigo in out-patient practice. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2014;19(2):23–9. (In Russ.)]
3. Balci BD, Akdal G, Yaka E, Angin S. Vestibular rehabilitation in acute central vestibulopathy: a randomized controlled trial. *J Vestib Res*. 2013;23(4–5):259–67.
4. Hillier SL, Hollohan V. Vestibular rehabilitation for unilateral peripheral vestibular dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;17: CD005397.
5. Han BI, Song HS, Kim JS. Vestibular rehabilitation therapy: review of indications, mechanisms, and key exercises. *J Clin Neurol*. 2011 Dec;7(4):184–96. DOI: <http://dx.doi.org/10.3988/jcn.2011.7.4.184>.
6. Shepard NT, Telian SA. Programmatic vestibular rehabilitation. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995;112:173–82. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0194-5998\(95\)70317-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0194-5998(95)70317-9).
7. Denise P, Bustany P. The effect of extract of Ginkgo biloba (EGb 761) on central compensation of a total unilateral peripheral vestibular deficit in the rat. In: Vestibular compensation: facts, theories and clinical perspectives. Lacour M, Toupet M, Denise P, Chirsten Y, editors. Paris: Elsevier; 1989. P. 201–8.
8. Lacour M, Ez-Zaher L, Raymond J. Plasticity mechanisms in vestibular compensation in the cat are improved by an extract of Ginkgo biloba (EGb 761). *Pharmacol Biochem Behav*. 1991 Oct;40(2):367–79. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0091-3057\(91\)90568-M](http://dx.doi.org/10.1016/0091-3057(91)90568-M).
9. Yabe T, Chat M, Malherbe E, Vidal PP. Effects of Ginkgo biloba extract (EGb 761) on the guinea pig vestibular system. *Pharmacol Biochem Behav*. 1992;42(4):595–604. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0091-3057\(92\)90004-Y](http://dx.doi.org/10.1016/0091-3057(92)90004-Y).
10. MacIennan K, Smith PF, Darlington CL. The effects of ginkgolide B (BN52021) on guinea pig vestibular nucleus neurons in vitro: importance of controlling for effects of dimethylsulphoxide (DMSO) vehicles. *Neurosci Res*. 1996;26(4):395–9. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0168-0102\(96\)01118-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0168-0102(96)01118-2).
11. Hamann KF. Physical treatment of vertigo of peripheral origin in combination with standardized ginkgo biloba extract (EGb 761). *Therapiewoche*. 1985;33:4586–90.
12. Hamann KF. Special ginkgo extract in cases of vertigo: a systematic review of randomised, double-blind, placebo controlled clinical examinations. *HNO*. 2007;55(4):258–63. DOI:

- <http://dx.doi.org/10.1007/s00106-006-1440-5>.
13. Haguenaer JP, Cantenot F, Koskas H, Pierart H. Treatment of equilibrium disorders with Ginkgo biloba extract. A multicenter double-blind drug vs. placebo study. *Presse Med.* 1986;15(31):1569–72.
 14. Claussen CF, Kirtane MV. Randomisierte doppelblindstudie zur wirkung von extractum Ginkgo biloba bei Schwindel und Gangunsicherheit des alteren Menschen. In: Presyvertigo, Presbyataxie, Presbytinnitus. Claussen CF, editor. Berlin: Springer; 1985. P. 103–15.
DOI: http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-70035-4_4.
 15. Jacobson GP, Newman CW. The development of the Dizziness Handicap Inventory. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1990;116:424–7.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archotol.1990.01870040046011>.
 16. Arbusow V, Schulz P, Strupp M, et al. Distribution of herpes simplex virus type I in human geniculate and vestibular ganglia: implications for vestibular neuritis. *Ann Neurol.* 1999;46:416–19.
DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1531-8249\(199909\)46:3%3C416::AID-ANA20%3E3.0.CO;2-W](http://dx.doi.org/10.1002/1531-8249(199909)46:3%3C416::AID-ANA20%3E3.0.CO;2-W).
 17. Okinaka Y, Sekitani T, Okazaki H, et al. Progress of caloric response of vestibular neuritis. *Acta Otolaryngol.* 1993;503:18–22.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/00016489309128064>.
 18. Woelk H, Arnoldt KH, Kieser M, Hoerr R. Ginkgo biloba special extract EGb 761 in generalized anxiety disorder and adjustment disorder with anxious mood: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Psychiatr Res.* 2007;41(6):472–80.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpschires.2006.05.004>.
 19. Yang YL, Su YW, Ng MC, et al. Extract of Ginkgo biloba EGb761 facilitates extinction of conditioned fear measured by fear-potentiated startle. *Neuropsychopharmacology.* 2007;32(2):332–42.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.npp.1301060>.
 20. Zheng Y, Goddard M, Darlington CL, Smith PF. Effects of bilateral vestibular deaf-ferentation on anxiety-related behaviours in Wistar rats. *Behav Brain Res.* 2008;193(1):55–62. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2008.04.018>.
 21. Staab JP. Chronic dizziness: the interface between psychiatry and neuro-otology. *Curr Opin Neurol.* 2006;19(1):41–8.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.wco.0000198102.95294.1f>.
 22. Staab JP, Ruckenstein MJ. Which comes first? Psychogenic dizziness versus otogenic anxiety. *Laryngoscope.* 2003;113(10):1714–8.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00005537-200310000-00010>.

Исследование проведено при поддержке компании «Ипсен Фарма». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Вагина М.А.¹, Волкова Л.И.²¹ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1», Екатеринбург, Россия;²Кафедра нервных болезней и нейрохирургии ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия¹620102, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185;²620219, Екатеринбург, ГСП-985, ул. 8 марта, 62

Анализ причин низкой приверженности противоэпилептической терапии у больных симптоматической эпилепсией

Цель исследования — изучить основные факторы, оказывающие влияние на приверженность терапии.

Пациенты и методы. Скринингу подвергнуты 100 пациентов с диагнозом симптоматической эпилепсии, давностью болезни ≥ 3 лет, в возрасте от 20 до 68 лет (средний возраст $42,9 \pm 3,0$ года у женщин и $43,3 \pm 5,0$ года у мужчин). Минимальная давность болезни составила 5 лет, максимальная — 59 лет (в среднем $20,8 \pm 3,9$ года).

Результаты и обсуждение. В группе приверженных терапии преобладали женщины. В обеих группах сравнения чаще встречались пациенты со средним специальным образованием, не работающие, имеющие группу инвалидности, одинокие. Данные показатели говорят о социальной стигматизации больных эпилепсией. Преобладали пациенты с тяжелым течением заболевания, находящиеся на политерапии. Нейropsychологическое тестирование выявило более высокий уровень тревоги и депрессии среди не приверженных терапии.

Выводы. Выявлено, что половозрастные и социальные особенности пациентов с эпилепсией (уровень образования, наличие инвалидности), а также клиническая картина заболевания, неврологическая симптоматика и изменения, выявляемые при проведении магнитно-резонансной томографии, достоверного влияния на приверженность терапии не оказывали.

К факторам, оказывающим влияние на приверженность терапии, следует отнести политерапию (прием двух и трех препаратов одновременно) и высокую кратность приема препаратов, что чаще наблюдается у пациентов с тяжелым течением болезни, относительно резистентным к лечению. Тревожно-депрессивные нарушения у больных эпилепсией приводили к нарушению комплаентности при терапии антиконвульсантами.

Ключевые слова: эпилепсия; терапия; комплаентность.

Контакты: Марина Аркадьевна Вагина; marina19772008@yandex.ru

Для ссылки: Вагина МА, Волкова ЛИ. Анализ причин низкой приверженности противоэпилептической терапии у больных симптоматической эпилепсией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;(3):17–20.

Analysis of reasons for low adherence to antiepileptic therapy in patients with symptomatic epilepsy

Вагина М.А.¹, Волкова Л.И.²¹Sverdlovsk Regional Clinical Hospital One, Yekaterinburg, Russia;²Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg, Russia¹185, Volgogradskaya St., Yekaterinburg 620102²62, Eighth of March St., GSP-985, Yekaterinburg 620219

Objective: to study the major factors that influence treatment adherence.

Patients and methods. One hundred patients aged 20 to 68 years (mean age 42.9 ± 3.0 years for women and 43.3 ± 5.0 years for men) diagnosed with a ≥ 3 -year history of symptomatic epilepsy were screened. The minimal and maximal durations of the disease were 5 and 59 years, respectively (mean 20.8 ± 3.9 years).

Results and discussion. There was a female preponderance in the treatment adherence group. The patients who had secondary special education were unemployed, disabled, and single were in both comparison groups. These data are indicative of social stigmatization in epileptic patients. Patients with severe epilepsy on multiple drug therapy were prevalent. Neuropsychological testing revealed higher levels of anxiety and depression among those who were non-adherent to therapy.

Conclusion. The sex, age, and social characteristics (education level, disability) of patients with epilepsy and its clinical picture, neurological symptoms and changes were ascertained by magnetic resonance imaging had no significant impact on therapy adherence.

The factors influencing treatment adherence should include multiple drug therapy (co-administration of two or three drugs) and the high frequency of drug use, which is more frequently observed in patients with severe treatment-resistant epilepsy. Anxiety and depressive disorders in epileptic patients resulted in impaired compliance with anticonvulsant therapy.

Key words: epilepsy; therapy; compliance.

Contact: Marina Arkadyevna Vagina; marina19772008@yandex.ru

For reference: Vagina MA, Volkova LI. Analysis of reasons for low adherence to antiepileptic therapy in patients with symptomatic epilepsy. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2014;(3):17–20.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-3-17-20>

Эпилепсия — одно из наиболее распространенных заболеваний нервной системы. Во всем мире заболеваемость эпилепсией составляет 50–70 случаев на 100 тыс. человек (около 5 млн человек), распространенность — 500–1000 на 100 тыс. человек. Хотя бы один припадок в течение жизни переносят 3% населения, у 20–30% пациентов заболевание является пожизненным. Уровень заболеваемости эпилепсией высок у детей младшего возраста, снижается у взрослых и вновь увеличивается в пожилом и старческом возрасте, составляя в среднем от 30 до 70 случаев на 100 тыс. населения в год [1]. Основной целью медикаментозного лечения эпилепсии является избавление от эпилептических приступов при условии сохранения оптимального для пациента качества жизни. К сожалению, не всегда усилия врачей приводят к желаемой цели, в том числе из-за отсутствия комплаентности пациента к терапии [2]. Термин «комплаентность» является производным от англ. patient compliance, что означает «соблюдение больным режима и схемы лечения». Считается, что от 30 до 40% пациентов, страдающих эпилепсией, не во всем следуют советам врача [3–6]. Нарушение комплаентности приводит к неблагоприятным исходам эпилепсии. Кроме того, доказано, что рано или поздно некоторые пациенты совсем отказываются от приема антиэпилептических препаратов, сводя к нулю усилия врача [3]. Неприверженность лечению антиконвульсантами повышает заболеваемость и смертность пациентов. По результатам исследования, проведенного журналом *Neurology*, у больных эпилепсией, прекращающих регулярный прием антиконвульсантов, втрое повышается риск смерти [6].

В отечественной литературе имеются единичные упоминания о факторах, влияющих на приверженность терапии. Целью данной работы было выявление основных причин, ведущих к нарушению комплаентности к лечению антиконвульсантами у пациентов с симптоматической эпилепсией.

Пациенты и методы. Скринингу были подвергнуты 100 пациентов с достоверным диагнозом симптоматической эпилепсии и стажем болезни ≥ 3 лет, находящихся под динамическим наблюдением в консультативно-диагностической поликлинике ГБУЗ СО СОКБ №1. Исследование основано на результатах собственных наблюдений пациентов, клинической картины, анамнеза заболевания и жизни, нейропсихологического анализа. Набор пациентов производился в период с октября 2011 г. по май 2012 г. Возраст пациентов составлял от 20 до 68 лет (средний возраст $42,9 \pm 3,0$ года у женщин и $43,3 \pm 5,0$ года у мужчин). Среди всех пациентов минимальная длительность болезни составила 5 лет, максимальная — 59 лет (в среднем $20,8 \pm 3,9$ года).

Для определения приверженности терапии всем пациентам были предложены тест Мориски–Грина, включающий 4 вопроса, и госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS. После проведения теста и заполнения опросника все пациенты были разделены на две группы: приверженные терапии ($n=72$) и не приверженные терапии ($n=28$).

Результаты и обсуждение. При сопоставлении групп пациентов по полу в группе приверженных терапии было выявлено некоторое преобладание женщин — 49 против 23 мужчин, тогда как в группе не приверженных соотношение было примерно равным — 15 женщин и 13 мужчин. Но такое различие не имеет достоверности, поскольку набор пациентов в группы осуществлялся случайным методом и среди всех пациентов преобладали женщины — их доля составила 64%.

Средний возраст пациентов в группах сравнения был $43,4 \pm 3,0$ и $42,2 \pm 5,0$ года ($p > 0,05$).

При проведении анализа социального статуса пациентов (табл. 1) не выявлено достоверных различий в образовательном уровне пациентов групп сравнения ($p=0,6846$). В целом в группе исследования выявлено немного пациентов с высшим образованием — 13%. В группах сравнения, и особенно среди приверженных терапии, преобладали пациенты со средним специальным образованием (72,3%).

Среди всех исследованных пациентов с эпилепсией преобладали неработающие лица (61%), без достоверного различия в группах сравнения. Большинство исследованных пациентов (69%) имели группу инвалидности, с незначительным преобладанием III группы инвалидности (38%), и у 31% была II группа инвалидности. В группе приверженных терапии пациентов также преобладали лица с группами инвалидности — 69,4% (III группа у 37,5%, II группа — у 31,9%), без достоверных различий с группой пациентов, не приверженных терапии ($p=0,9914$).

Анализ семейного положения выявил, что среди пациентов чаще встречались одинокие лица: 53,5% среди не приверженных и 61,1% среди приверженных, без достоверной разницы между группами.

В целом, анализ социального статуса пациентов показал, что сочетание преобладания одиноких и неработающих лиц в группах исследования косвенным образом позволяет судить о социальной стигматизации в обществе больных эпилепсией.

При изучении степени тяжести течения болезни в группах сравнения достоверных различий выявлено не было. Однако чаще встречались пациенты с тяжелым течением эпилепсии (>13 приступов в год, согласно классификации

Таблица 1. Социальный статус пациентов групп сравнения, %

Социальные характеристики групп исследования	Приверженные терапии ($n=72$)	Не приверженные терапии ($n=28$)	p
Образование:			
высшее	8–11,1	5–17,8	0,5791
среднее специальное	52–72,3	15–53,6	$<0,0001$
среднее	12–16,6	8–28,6	0,5023
Работа:			
работают	29–40,3	10–35,7	0,6485
не работают	43–59,7	18–64,3	0,7876
Инвалидность:			
нет группы	22–30,6	9–32,2	0,9309
III группа	27–37,5	11–39,3	0,9309
II группа	23–31,9	8–28,5	0,9488
Семейное положение:			
женат/замужем	28–38,9	13–46,4	0,6821
холост/не замужем	44–61,1	15–53,6	0,6821

К. Luhdorf и соавт. 1986 г.): 65% среди приверженных и 75% среди не приверженных терапии пациентов, что является особенностью данного исследования, поскольку на приеме у невролога-эпилептолога СОКБ №1 чаще наблюдаются пациенты с тяжелым течением заболевания и резистентными к терапии приступами.

Анализ терапии антиконвульсантами в группах исследования (табл. 2) показал, что по количеству принимаемых препаратов в группе приверженных и не приверженных терапии преобладали пациенты, получающие один-два антиконвульсанта. На монотерапии находились 39,2% не приверженных и 37,5% приверженных пациентов, на терапии двумя препаратами — 46,4 и 54,1% соответственно. В группе приверженных терапии больше пациентов принимало два-три препарата — 62,5%, тогда как в группе не приверженных — 49%, и это позволяет сделать вывод, что чем более сложной была схема противосудорожной терапии, тем более привержены ей были пациенты с эпилепсией.

Также в группе пациентов, приверженных терапии, было больше лиц, принимающих препараты дву- или трехкратно: 98,6% в группе приверженных терапии и 85,7% — среди не приверженных пациентов. Во всех группах исследования преобладали пациенты с двукратным приемом антиконвульсантов ($p < 0,05$): 60,7% среди не приверженных и 69,4% в группе приверженных к терапии. Таким образом, большая частота приема препаратов чаще наблюдалась среди пациентов, приверженных терапии, что, вероятно, обусловлено более тяжелым течением заболевания, требующим сложных схем терапии антиконвульсантами.

Анализ клинических особенностей и неврологического статуса пациентов (см. рисунок) был проведен в трех группах: 1) без симптоматики, 2) с рассеянной неврологической симптоматикой и 3) с очаговой неврологической симптоматикой. Среди всех пациентов чаще выявлялась рассеянная неврологическая симптоматика — 61%, несколько чаще среди приверженных к терапии — 63,8% (46 пациентов), по сравнению с 53,6% (15 человек) в группе не приверженных. Достоверного влияния неврологической симптоматики на приверженность терапии в исследуемых группах пациентов выявлено не было ($p = 0,8247$).

По данным методов нейровизуализации, достоверной взаимосвязи между локализацией очаговых изменений и особенностями приверженности терапии выявлено не было ($p = 0,3747$). Однако среди очаговых поражений в обеих группах чаще встречалась височная локализация —

Таблица 2. Терапия антиконвульсантами в группах сравнения, %

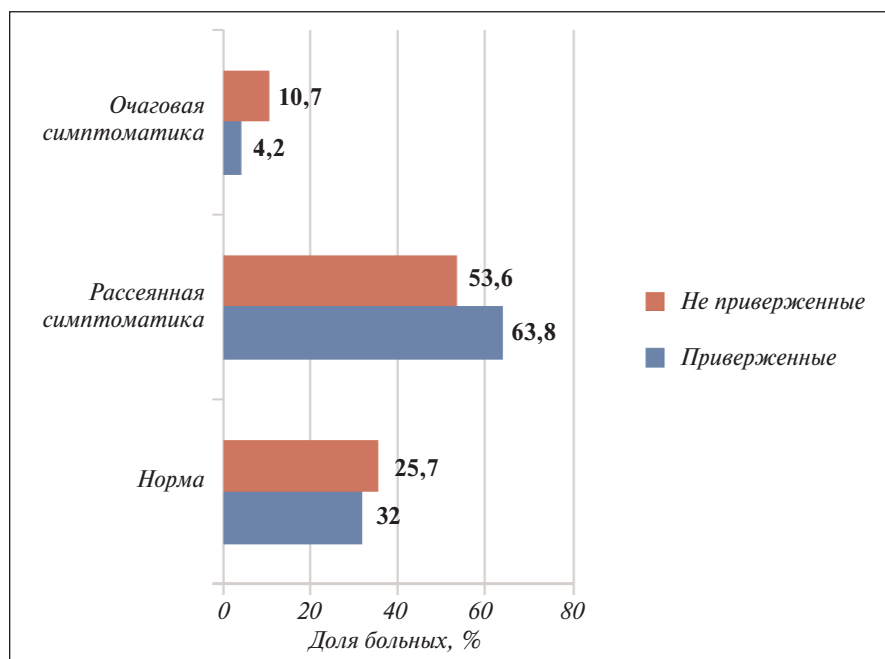
Характеристика терапии антиконвульсантами	Приверженные терапии (n=72)	Не приверженные терапии (n=28)	p
Количество препаратов:			
без терапии	—	3–10,7	0,0302
1	27–37,5	11–39,3	0,9488
2	39–54,2	13–46,4	0,0563
3	6–8,3	1–3,6	0,3603
Частота приема препаратов:			
без терапии	—	3–10,7	0,0302
1 раз	1–1,4	1–3,6	0,9240
2 раза	50–69,4	17–60,7	0,0430
3 раза	21–29	7–25	0,8661

15% у приверженных терапии и 18% у не приверженных. Также не было выявлено связи между наличием или отсутствием изменений, выявляемых при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) и приверженностью к терапии. Отсутствие изменений на МРТ головного мозга среди приверженных и не приверженных терапии пациентов было у 33 и 41% соответственно, субкортикальные сосудистые очаги также были выявлены у аналогичного количества больных групп сравнения — 34 и 28%.

Проведение нейропсихологического тестирования по анализу уровня тревоги и депрессии (по госпитальной шкале HADS) показал, что выше уровень тревоги и депрессии был у пациентов, не приверженных терапии (средний балл 9,5 и 8). У приверженных пациентов средний балл был ниже — 8,5 и 7 соответственно.

Выводы

Таким образом, в результате проведенного исследования выявлено, что половозрастные и социальные особенно-



Особенности неврологического статуса у пациентов с эпилепсией в группах сравнения, %

сти пациентов с эпилепсией (уровень образования, наличие инвалидности), а также клиническая картина заболевания, неврологическая симптоматика и изменения на МРТ достоверного влияния на приверженность терапии не оказывали.

К факторам, оказывающим влияние на приверженность терапии, следует отнести: политерапию (прием двух и

трех препаратов одновременно) и высокую кратность принимаемых препаратов, что чаще наблюдается у пациентов с тяжелым течением болезни, относительно резистентным к терапии. Тревожно-депрессивные нарушения у больных симптоматической эпилепсией приводили к нарушению комплаентности к терапии антиконвульсантами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусова ЕД. Проблема комплаентности у пациентов, страдающих эпилепсией. Русский медицинский журнал. 2009;17(5):380–3. [Belousova ED. Komplayentnost problem at the patients having epilepsy. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2009;17(5):380–3. (In Russ.)]
2. Гехт АБ. Современные стандарты ведения больных эпилепсией и основные принципы лечения. *Consilium Medicum*. 2000;2(2):2–11. [Gekht AB. Modern standards of maintaining patients with epilepsy and basic principles of treatment. *Consilium Medicum*. 2000;2(2):2–11. (In Russ.)]
3. Leppik IE. Compliance during treatment of epilepsy. *Epilepsia*. 1988;29 Suppl 2:S79–84.
4. Paschal AM, Hawley SR, St Romain T, Ablah E. Measures of adherence to epilepsy treatment: review of present practices and recommendations for future directions. *Epilepsia*. 2008;49(7):1115–22. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01645.x.
5. Manjunath R, Davis KL, Candrilli SD, Ettinger AB. Association of antiepileptic drug nonadherence with risk of seizures in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2009;14(2):372–8. DOI: 10.1016/j.yebeh.2008.12.006. Epub 2009 Jan 4.
6. Faught E, Duh MS, Weiner JR, et al. Nonadherence to antiepileptic drugs and increased mortality: findings from the RANSOM Study. *Neurology*. 2008;71(20):1572–8. DOI: 10.1212/01.wnl.0000319693.10338.b9. Epub 2008 Jun 18.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Прибытков А.А., Орлова Е.А.

ГБОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей» Минздрава России, Пенза, Россия
440060, Пенза, ул. Стасова, 8А

Психогенная крапивница: вопросы диагностики и оптимизации терапии

Цель исследования — выявить клинико-иммунологические критерии психогенной крапивницы (ПК) и определить терапевтическую эффективность алимемазина при данной патологии.

Пациенты и методы. Обследованы 93 больных с ПК, 46 практически здоровых лиц и 90 больных с хронической аутоиммунной крапивницей (ХАК). Методы исследования: клинический, шкала Гольдберга для оценки тревоги, определение уровня субстанции Р в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА). Эффективность алимемазина оценивалась в открытом сравнительном рандомизированном исследовании длительностью 4 нед.

Результаты и обсуждение. У пациентов, страдающих ПК, достоверно чаще по сравнению с больными с ХАК отмечены преобладание проявлений зуда над кожными высыпаниями и высокий уровень тревожных расстройств. Среднее значение концентрации субстанции Р в сыворотке крови больных с ХАК составило $0,006 \pm 0,005$ нг/мл, здоровых людей — $0,026 \pm 0,02$ нг/мл, больных с ПК — $8,46 \pm 0,95$ нг/мл ($p < 0,0001$). Дополнение стандартной терапии (антигистаминные препараты второго поколения, дезинтоксикация) алимемазином в дозе 15–30 мг/сут обеспечило статистически значимые преимущества по сравнению с контролем (стандартная терапия) по следующим показателям: редукция тяжести заболевания, снижение выраженности тревожных расстройств, уменьшение уровня субстанции Р в сыворотке крови. Отмечена удовлетворительная переносимость алимемазина. Таким образом, установлены следующие диагностические критерии ПК: наличие психотравмирующей ситуации, манифестация кожных проявлений после психогении, высокий уровень тревожных расстройств, преобладание проявлений зуда над собственно кожными симптомами крапивницы, повышение концентрации субстанции Р в сыворотке крови. Выявлена эффективность дополнения стандартного лечения алимемазином в сравнении со стандартной терапией. Отмечены редукция симптомов крапивницы, уменьшение выраженности тревожных расстройств, снижение уровня субстанции Р.

Ключевые слова: психодерматология; крапивница; тревожные расстройства; субстанция Р.

Контакты: Алексей Александрович Прибытков; pribytkov@bk.ru

Для ссылки: Прибытков АА, Орлова ЕА. Психогенная крапивница: вопросы диагностики и оптимизации терапии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;(3):21–26.

Psychogenic urticaria: The issues of diagnosis and optimization of therapy

Pribytkov A.A., Orlova E.A.

Penza Institute for Postgraduate Training of Physicians, Ministry of Health of Russia, Penza, Russia
8A, Stasov St., Penza 440060

Objective: to reveal clinical and immunological criteria for psychogenic urticaria (PU) and to determine the therapeutic efficacy of alimemazine in this abnormality.

Patients and methods. Ninety-three patients with PU, 46 apparently healthy individuals, and 90 patients with chronic autoimmune urticaria (CAU) were examined. The methods included clinical examination; use of the Goldberg anxiety rating scale; enzyme immunoassay of serum substance P levels. The efficacy of alimemazine was evaluated in an open-label comparative randomized trial for 4 weeks.

Results and discussion. Patients with PU significantly more frequently showed a predominance of manifestations of itching over skin rashes and higher levels of anxiety disorders than those with CAU. The mean serum concentration of substance P was 0.006 ± 0.005 ng/ml in the patients with CAU, 0.026 ± 0.02 ng/ml in healthy individuals, and 8.46 ± 0.95 ng/ml in the patients with PU ($p < 0.0001$). Addition of standard therapy (second-generation antihistamines, disintoxication) with alimemazine 15–30 mg/day ensured statistically significant advantages over the control (standard therapy) in the following indicators: reductions in the severity of the disease, the degree of anxiety disorders, and the serum levels of substance P. Alimemazine was noted to be satisfactorily tolerated.

Thus, the authors established the following diagnostic criteria for PU: a psychotraumatic situation; dermal manifestations after psychogeny; high anxiety; a predominance of the manifestations of itching over the dermal symptoms of urticaria; and elevated serum substance P concentrations. Standard therapy added by alimemazine versus that without the drug was found to be effective. There were reductions in the symptoms of urticaria, the degree of anxiety disorders, and the levels of substance P.

Key words: psychodermatology; urticaria; anxiety disorders; substance P.

Contact: Aleksey Aleksandrovich Pribytkov; pribytkov@bk.ru

For reference: Pribytkov AA, Orlova EA. Psychogenic urticaria: The issues of diagnosis and optimization of therapy. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2014;(3):21–26.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-3-21-26>

Крапивница может быть проявлением психосоматического заболевания [1–3]. В ряде исследований предлагается выделение отдельной формы — психогенной крапивницы (ПК) [4–6]; именно в этом клиническом варианте наиболее отчетливо прослеживается взаимосвязь состояния психики и кожных проявлений. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) для данной патологии предусмотрен двойной шифр: F54 плюс L50.

Выделению отдельных клинических вариантов заболеваний и повышению эффективности терапии способствует поиск биомаркеров (параметров, которые могут быть оценены как показатели патологического или физиологического процесса). Обнаружение биомаркеров, отражающих патогенетические особенности, терапевтическую динамику при ПК, позволит отграничить данную форму патологии от сходных нарушений и разработать эффективные схемы лечения. Важнейшим субстратом взаимодействия нервной и иммунной систем являются нейропептиды, выступающие в роли нейротрансмиттеров и гуморальных факторов, влияющих на функционирование органов и систем, в том числе и при аллергической патологии [7–12]. Есть основания предполагать, что взаимосвязь между психогенными факторами и развитием кожных проявлений реализуется с участием субстанции Р [13, 14]. Данный нейропептид относится к ключевым медиаторам крапивницы [15, 16] и принимает участие в патогенезе тревожных и депрессивных расстройств, связанных со стрессом [17–19].

Цель исследования — выявить клинико-иммунологические критерии ПК и определить терапевтическую эффективность аллимемазина при данной патологии.

Пациенты и методы. Проведено обследование 93 больных в возрасте от 18 до 60 лет с ПК. При поступлении в аллергологическое отделение проводилось клиническое обследование, включавшее сбор жалоб, изучение аллергологического анамнеза, оценку клинических симптомов, определение степени тяжести крапивницы. Диагноз ПК устанавливался при выявлении актуальной психотравмирующей ситуации, манифестации проявлений крапивницы после психогении, отсутствии других возможных причин. Всем больным проводилось полное аллергоиммунологическое обследование, по необходимости назначались консультации различных специалистов. Уровень тревожных расстройств определялся с использованием краткой шкалы Гольдберга для оценки тревоги [20]. Специальное обследование включало определение уровня субстанции Р в сыворотке крови методом иммунофлюоресцентных антител. В качестве величин сравнения использовались данные, полученные в контрольных группах: 46 практически здоровых лиц и 90 больных хронической аутоиммунной крапивницей (ХАК). Изучались следующие показатели динамики состояния: тяжесть заболевания на основании критериев, изложенных в национальном согласительном документе «Крапивница и ангиоотек» [21], выраженность тревожных расстройств с использованием шкалы Гамильтона для оценки тревоги [22], уровень субстанции Р.

Эффективность терапии аллимемазином оценена в открытом сравнительном рандомизированном исследовании (всего включено 39 пациентов). Выбор аллимемазина обусловлен наличием у данного препарата способности редуцировать проявления тревоги, уменьшать проявления зуда, улучшать сон [23–25], что актуально с учетом клини-

ческих проявлений ПК. Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет, наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения: декомпенсированные соматические заболевания, беременность и период лактации, злоупотребление психоактивными веществами, сопутствующие тяжелые психические расстройства.

Включенные в исследование больные были разделены на две группы (рандомизация с использованием генератора случайных чисел). В контрольной группе (n=13) проводилось стандартное лечение крапивницы (антигистаминные препараты второго поколения, дезинтоксикационная терапия). В основной группе (n=26) стандартная терапия дополнялась назначением аллимемазина (использовались дозы от 15 до 30 мг/сут). Тяжесть состояния и содержание субстанции Р в сыворотке крови оценивали до начала лечения и спустя 4 нед терапии. Показатели тревожных расстройств определялись на момент включения в исследование и ежедневно на протяжении 4 нед лечения.

Оценку статистической значимости различий между группами сравнения проводили с использованием критерия Манна–Уитни (Mann–Whitney U-test). С целью оценки статистической значимости динамики показателей внутри группы в процессе терапии использовался знаковый ранговый критерий Уилкоксона (Wilcoxon matched-pairs signed-rank test).

Результаты и обсуждение. Средний возраст больных ПК составил $36,4 \pm 1,1$ года. Тяжесть ПК оценивали в соответствии с рекомендациями Российского национального согласительного документа. Из 93 больных с ПК легкая степень заболевания отмечена у 5 (5,4%), средняя — у 54 (58%), тяжелая — у 34 (36,6%).

Оценка тяжести течения заболевания показала, что у пациентов с ПК преобладало среднетяжелое течение заболевания, хотя можно отметить и значительную долю больных, переносивших заболевание в тяжелой форме.

У всех пациентов с ПК возникновение или обострение последней (при хроническом течении) было связано с наличием психотравмирующей ситуации. Интервал между возникновением стрессовой ситуации и манифестацией дерматоза составил от 7 дней до 6 мес (в условиях сохраняющейся психотравмирующей ситуации), средняя продолжительность — $43 \pm 8,2$ дня. У 68 пациентов (73,1% выборки) психотравмирующая обстановка сохранялась уже после того, как крапивница приняла хроническое течение, тем самым вызывая дальнейшие рецидивы заболевания.

Отмечена следующая структура психотравмирующих ситуаций: резкое изменение социального статуса (30,1% наблюдений), актуальные семейные конфликты (21,5%), конфликтные взаимоотношения на работе (20,4%), тяжелые заболевания членов семьи (12,9 %), значимая патология сексуальной сферы (7,5%), смерть близкого человека (4,3%), прочие (5,4%).

Практически у всех больных с ПК высыпания сопровождались зудом выраженной интенсивности, и во многих случаях он был определяющим симптомом. В среднем интенсивность зуда составила 2,4 балла, в отличие от аутоиммунной крапивницы, при которой данный показатель составил 1,8 балла. Медиана балльной оценки интенсивности зуда в группах больных с ПК и ХАК составила 3 и 2 балла соответственно ($p < 0,03$).

В результате анализа обеих групп по количеству высыпаний было выявлено, что у пациентов с диагнозом ХАК высыпаний больше, чем у больных с ПК. В среднем выраженность высыпаний в группе с ХАК оценена в 2,5 балла, в группе с ПК — в 1,8 балла. Медиана оценки количества высыпаний в группах больных с ПК и ХАК составила 2 и 3 балла соответственно ($p < 0,001$).

Таким образом, в группе больных с ПК зуд более выражен по сравнению с ХАК, количество высыпаний в группе с ПК, напротив, меньше, чем в группе с ХАК. Клинические проявления и степень тяжести ПК обусловлены интенсивным кожным зудом и, в меньшей степени, количеством высыпаний.

Оценка уровня субстанции Р выявила следующее: в группе больных с ПК данный показатель колебался в пределах от 0,004 до 25,00 нг/мл, в группе больных с ХАК — от 0,00 до 0,10 нг/мл, в группе здоровых — от 0,00 до 0,30 нг/мл. Среднее значение уровня субстанции Р в группе с диагнозом ХАК составило $0,006 \pm 0,005$ нг/мл, в группе здоровых — $0,026 \pm 0,02$ нг/мл, в группе с ПК — $8,46 \pm 0,95$ нг/мл; медиана 0,00 нг/мл для групп с ХАК и здоровых и 3,20 нг/мл для группы с ПК ($p < 0,0001$).

Сравнение групп по степени выраженности тревожных расстройств (оценка по краткой шкале Гольдберга для оценки тревоги) выявило статистически значимые различия между группами с ХАК и ПК ($p < 0,0001$). Среднее значение данного показателя в группе с ХАК составило 2,55 балла, медиана — 2,5 балла (отсутствие значимых тревожных расстройств); среднее значение в группе с ПК — 6,04 балла, медиана — 6 баллов (клинически значимая тревога; рис. 1).

В основной группе завершили терапию алимемазином 24 (92,3%) больных. Один пациент выбыл по причине отказа от лечения, второй — в связи со значимыми нежелательными явлениями (НЯ). В контрольной группе выбыл один человек (отказ от терапии).

НЯ в процессе терапии алимемазином отмечены у 4 пациентов (15,4% наблюдений): избыточный седативный эффект ($n=3$), головокружение ($n=2$), тахикардия ($n=1$), сухость во рту ($n=1$). В одном наблюдении выраженность НЯ (избыточный седативный эффект, головокружение, тахикардия) была значительной и привела к выбыванию пациента из исследования. В трех наблюдениях НЯ оценены как «легкие» и «умеренные», коррекция дозы привела к умень-

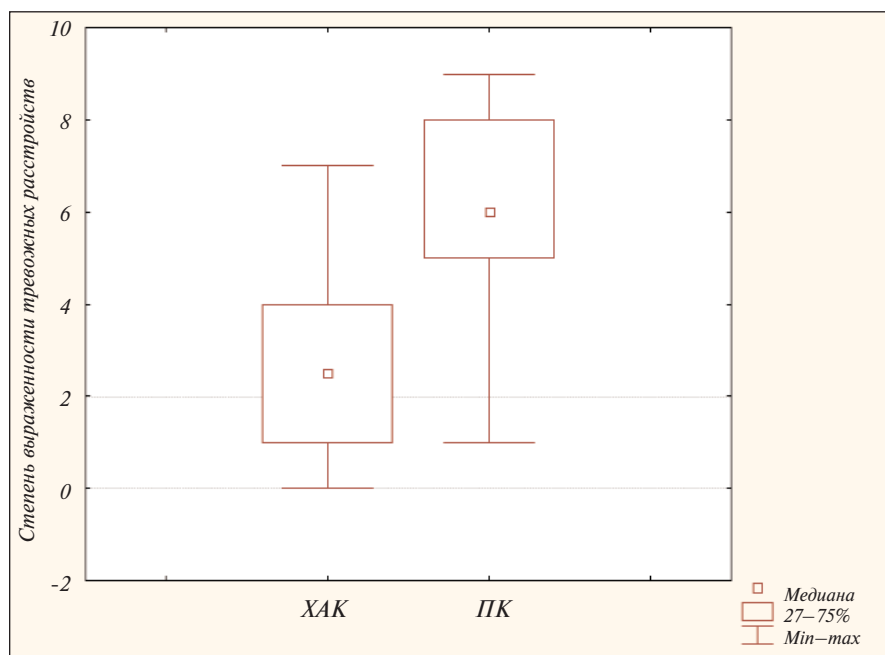


Рис. 1. Распределение степени выраженности тревожных расстройств

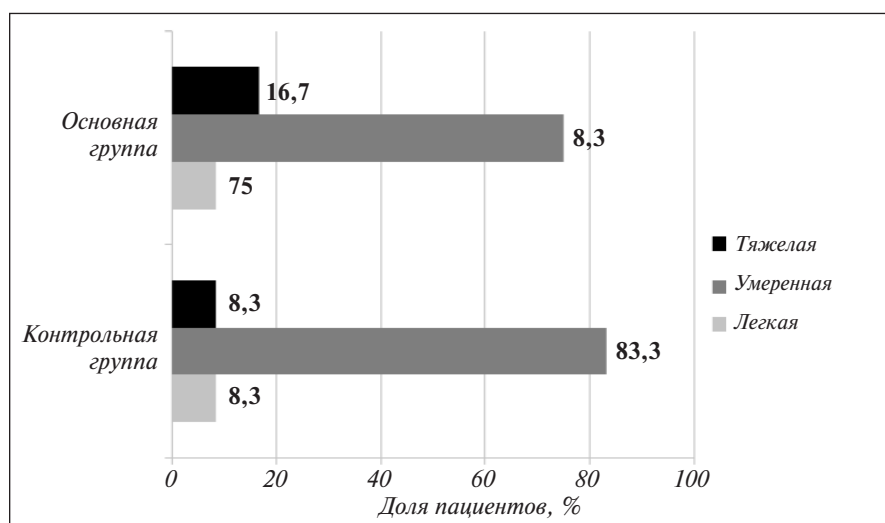


Рис. 2. Тяжесть состояния пациентов (до лечения)

шению их выраженности. В целом переносимость алимемазина следует оценить как высокую.

Показатели тяжести состояния пациентов в основной и контрольной группах до начала терапии отражены на рис. 2.

Как в основной (75% наблюдений), так и в контрольной группе (83,3% наблюдений) преобладала умеренная тяжесть проявлений крапивницы. Статистически значимых различий между группами по показателю тяжести состояния не выявлено ($p > 0,5$).

На рис. 3 отображены показатели тяжести состояния пациентов в конце исследования (4 нед терапии).

В соответствии с представленными данными спустя 4 нед терапии в основной группе преобладали пациенты с отсутствием симптомов заболевания, в контрольной группе — с проявлениями патологии легкой тяжести. Больных с тя-

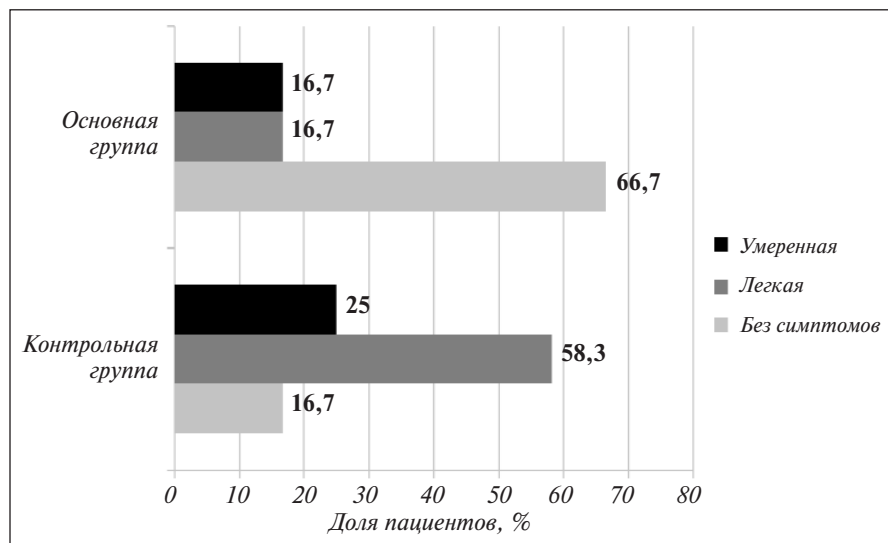


Рис. 3. Тяжесть состояния пациентов (окончание исследования)

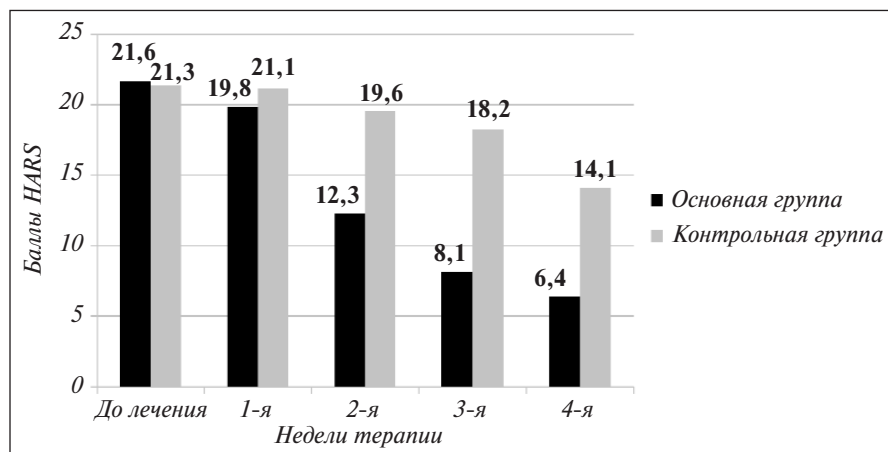


Рис. 4. Динамика тревожных расстройств

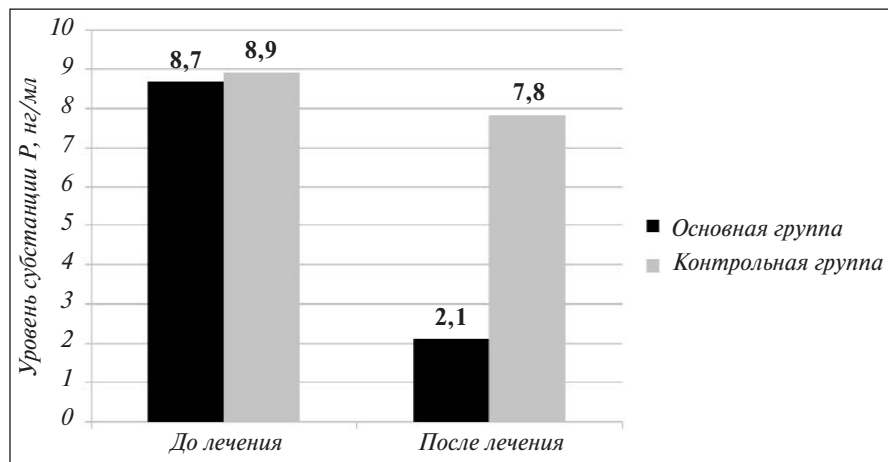


Рис. 5. Динамика изменения уровня субстанции Р до и после лечения

желыми проявлениями крапивницы в анализируемых группах к концу исследования не выявлено. В обеих группах имело место статистически значимое снижение тяжести за-

болевания по сравнению с исходными показателями (контрольная группа $p < 0,003$; основная группа $p < 0,0001$). При сравнении групп между собой отмечено статистически значимое преимущество (меньшая тяжесть заболевания) в пользу основной группы по сравнению с контролем ($p < 0,03$).

Динамика тревожных расстройств в основной и контрольной группах (по шкале Гамильтона для оценки тревоги) отражена на рис. 4.

Пациенты обеих групп на момент включения в исследования обнаруживали повышенный уровень тревоги, статистически значимых различий между группами по выраженности тревоги не отмечено ($p > 0,5$). В процессе терапии в основной группе отмечена редукция тревожных расстройств. Статистически значимое по сравнению с исходными показателями снижение выраженности тревоги зарегистрировано на второй неделе терапии ($p < 0,01$). Редукция тревожных расстройств продолжалась до конца исследования, и на последней неделе показатель тревоги по шкале Гамильтона составил 6,4 балла, что соответствует отсутствию тревожного состояния. Снижение выраженности тревоги статистически значимо по сравнению с исходными показателями ($p < 0,001$).

В контрольной группе статистически значимая редукция тревоги в сравнении с данными на момент включения достигнута лишь на последней неделе лечения ($p < 0,01$). При сравнении показателей анализируемых групп установлено, что выраженность тревоги у пациентов, получавших алимемазин, была ниже, чем в контрольной группе, начиная со второй недели терапии и до конца периода наблюдения ($p < 0,05$).

Изменение содержания субстанции Р отражено на рис. 5.

В соответствии с полученными данными, до начала терапии в обеих группах имел место повышенный уровень субстанции Р, значимых различий между группами по данному показателю не выявлено ($p > 0,05$). В процессе лечения в основной группе произошло статистически значимое снижение содержания субстанции Р в сравнении с показателями на момент включения ($p < 0,001$). В контрольной группе ее уровень оставался повышенным, изменения не значимы по сравнению с исходными показате-

лями ($p > 0,05$). При сравнении двух групп пациентов в конце исследования установлено, что уровень субстанции Р ниже у больных, получавших терапию алимемазином ($p < 0,001$).

В процессе исследования установлен ряд особенностей клинической картины и иммунологического статуса пациентов, страдающих ПК. Выявлены различные психотравмирующие ситуации, предшествовавшие развитию ПК. Можно предположить, что у данной категории больных наличие психогении является ведущим звеном, обуславливающим развитие патологии. В клинической картине психогенной формы, в отличие от других вариантов крапивницы, доминируют проявления зуда при меньшей выраженности собственно кожных проявлений. Важно отметить и высокий уровень тревожных расстройств, не характерный для больных с другими формами крапивницы.

Выраженное повышение концентрации субстанции Р у больных с ПК позволяет утверждать, что у данной группы пациентов имеет место включение стресс-индуцированной активации нейрогенного воспаления в патогенез заболевания. Субстанция Р, выделяясь из свободных нервных окончаний, запускает нейроиммунные механизмы, результатом чего является манифестация данной формы крапивницы. Кроме того, можно предположить ее участие в формировании клинических проявлений ПК и на центральном уровне. Так, высокий уровень тревожных расстройств у больных ПК, с учетом данных об участии субстанции Р в патогенезе психогенных тревожных расстройств, может свидетельствовать о повышении ее уровня в центральной нервной системе при ПК. Изменение уровня субстанции Р выявлено лишь при психогенном вариан-

те и не отмечено при иных формах крапивницы, что позволяет считать ее биологическим маркером ПК.

Терапевтический эффект был выше в основной группе (пациенты, получавшие лечение алимемазином). Терапия алимемазином способствовала редукции как симптомов крапивницы (зуд, кожные высыпания), так и тревожных расстройств. Кроме того, отмечено снижение уровня субстанции Р в сыворотке крови, чего не наблюдалось при стандартном лечении. Способность повлиять на концентрацию субстанции Р, играющую ключевую роль в патогенезе ПК, позволяет утверждать, что использование алимемазина патогенетически обоснованно и позволяет достичь не только уменьшения клинических симптомов, но и повлиять на иммунологические механизмы, лежащие в основе ПК.

Полученные данные свидетельствуют о правомерности выделения ПК в отдельную форму и возможности отграничения ее от иных клинических вариантов хронической крапивницы.

Установлены следующие диагностические критерии ПК: наличие психотравмирующей ситуации, манифестация кожных проявлений после психогении, высокий уровень тревожных расстройств, преобладание проявлений зуда над собственно кожными симптомами крапивницы, повышение концентрации субстанции Р (биологического маркера ПК).

Терапия алимемазином обеспечивает редукцию симптомов крапивницы и сопутствующих тревожных расстройств. Использование данного препарата патогенетически обоснованно и приводит к коррекции имеющихся иммунологических нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Смулевич АБ, Иванов ОЛ, Львов АН, Дороженко ИЮ. Психодерматология: современное состояние проблемы. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2004;104(11):4–14. [Smulevich AB, Ivanov OL, L'vov AN, Dorozhenko IYu. Psychodermatology: current state of a problem. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2004;104(11):4–14. (In Russ.)]
2. Harth W, Gieler U, Kusnir D, Tausk FA. Clinical management in psychodermatology. Berlin: Springer; 2009. 297 p.
3. Jafferany M. Psychodermatology: a guide to understanding common psychocutaneous disorders. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2007;9(3):203–13. DOI: <http://dx.doi.org/10.4088/PCC.v09n0306>.
4. Guillet G, Garcia C, Guillet MH. Urticaire et psychisme: du constat clinique aux neuropeptides. *Revue Francaise d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. 1998;38(4):401–14. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0335-7457\(98\)80062-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0335-7457(98)80062-2).
5. Gupta M, Gupta A. Psychodermatology: an update. *J Am Acad Dermatol*. 1996;34(6):1030–46. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0190-9622\(96\)90284-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0190-9622(96)90284-4).
6. Sachdeva S, Gupta V, Amin SS, Tahseen M. Chronic urticarial. *Indian J Dermatol*. 2011;56(6):622–8. DOI: [10.4103/0019-5154.91817](http://dx.doi.org/10.4103/0019-5154.91817).
7. Гребенченко ЕИ, Гушин ИС, Феденко ЕС. Механизм кожного зуда при atopическом дерматите. Российский аллергологический журнал. 2009;(3):3–12. [Grebchenko EI, Gushchin IS, Fedenko ES. Mechanisms of itch in atopie dermatitis. *Rossiiskii allergologicheskii zhurnal*. 2009;(3):3–12. (In Russ.)]
8. Султанова НГ. Анализ межсистемного взаимодействия ряда нейроиммунных показателей при atopической бронхиальной астме у детей. Цитокины и воспаление. 2011;10(1):18–23. [Sultanova NG. Analysis of some neuroimmune interactions in children with atopie asthma. *Tsitokiny i vospalenie*. 2011;10(1):18–23. (In Russ.)]
9. Broom BC. A reappraisal of the role of «mindbody» factors in chronic urticarial. *Postgrad Med J*. 2010;86(1016):365–70. DOI: [10.1136/pgmj.2009.096446](http://dx.doi.org/10.1136/pgmj.2009.096446).
10. Foreman JC. Substance P and calcitonin gene-related peptide effect on mast cells and in human skin. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1997;82(3–4):366–71.
11. Luger TA, Lotti T. Neuropeptides: role in inflammatory skin diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1998;10(3):207–11. DOI: [10.1111/j.1468-3083.1998.tb00736.x](http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-3083.1998.tb00736.x).
12. Pincelli C, Fantini F, Giannetti A. Neuropeptides and skin inflammation. *Dermatology*. 1993;187(3):153–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000247232>.
13. Liezmann C, Klapp B, Peters EM. Stress, atopy and allergy: a re-evaluation from a psychoneuroimmunologic perspective. *Dermatodendocrinol*. 2011;3(1):37–40. DOI: [10.4161/derm.3.1.14618](http://dx.doi.org/10.4161/derm.3.1.14618).
14. Singh LK, Pang X, Alexacos N, et al. Acute immobilization stress triggers skin mast cell degranulation via corticotropin releasing hormone, neurotensin, and substance P: a link to neurogenic skin disorders. *Brain Behav Immun*. 1999;13(3):225–39. DOI: [10.1006/brbi.1998.0541](http://dx.doi.org/10.1006/brbi.1998.0541).
15. Arck P, Paus R. From the brain-skin connection: the neuroendocrine-immune misalliance of stress and itch. *Neuroimmunomodulation*. 2006;13(5–6):347–56. DOI: [10.1159/000104863](http://dx.doi.org/10.1159/000104863). Epub 2007 Aug 6.
16. Panconesi E, Hautmann G. Psychophysiology of stress in dermatology. The psychobiologic pattern of psychosomatics. *Dermatologic Clin*. 1996;14(3):399–421. DOI: [10.1016/S0733-8635\(05\)70368-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0733-8635(05)70368-5).
17. Ebner K, Muigg P, Singewald G,

- Singewald N. Substance P in stress and anxiety: NK-1 receptor antagonism interacts with key brain areas of the stress circuitry. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1144:61–73. DOI: 10.1196/annals.1418.018.
18. Ebner K, Singewald N. The role of substance P in stress and anxiety responses. *Amino Acids.* 2006;31(3):251–72. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00726-006-0335-9>. Epub 2006 Jul 6.
19. McLean S. Do substance P and the NK1 receptor have a role in depression and anxiety? *Curr Pharm Des.* 2005;11(12):1529–47. DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/1381612053764779>.
20. Goldberg D, Bridges K, Duncan-Jones P, Grayson D. Detecting anxiety and depression in general medical settings. *BMJ.* 1988;297(6653):897–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.297.6653.897>.
21. Крапивница и ангиоотек. Рекомендации для практических врачей. Российский национальный согласительный документ. Москва: Фармарус Принт Медиа; 2007. С. 8–9. [Small tortoiseshell and angiootek. Rekomendatsii dlya prakticheskikh vrachei. Rossiiskii natsional'nyi soglasitel'nyi document [Recommendations for practical doctors. Russian national conciliatory document]. Moscow: Farmarus Print Media; 2007. P. 8–9.]
22. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol.* 1959;32(1):50–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x>.
23. Ибрагимов ДФ. Алимемазин во врачебной практике. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008;108(9):76–8. [Ibragimov DF. Alimemazine in medical practice. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova.* 2008;108(9):76–8. (In Russ.)]
24. Krause L, Shuster S. Mechanism of action of antipruritic drugs. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1983;287(6400):1199–200. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.287.6400.1199>.
25. Mohammadi R, Gaudoneix-Taieb M, Armand-Branger S, et al. Value of trimeprazine among hypnotics in a psychiatric facility. *Encephale.* 2000; 26(5):75–80.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Карпов С.М., Пажигова З.Б., Карпова Е.Н.

ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Россия
355017, Ставрополь, ул. Мира, 310

Вызванные зрительные потенциалы в исследовании зрительного анализатора у больных рассеянным склерозом

Цель исследования — изучить нейрофизиологические особенности зрительного анализатора у больных рассеянным склерозом (РС) для оптимизации ранней диагностики заболевания.

Пациенты и методы. Обследовано 79 пациентов (57 женщин и 22 мужчины, средний возраст $34,31 \pm 4,7$ года) с диагнозом РС. Средняя продолжительность заболевания с учетом клинической формы составила: при ремиттирующем РС (РРС) — $3,3 \pm 2,2$ года, при вторично прогрессирующем РС (ВПРС) — $9,1 \pm 4,2$ года, при первично прогрессирующем РС (ППРС) — $2,7 \pm 1,9$ года.

Результаты и обсуждение. Нейрофизиологическое исследование показало, что при РС процессы демиелинизации в структурах зрительного анализатора на разный световой спектр протекают не одинаково. Наиболее выраженные достоверные ($p < 0,01$) отклонения по параметрам вызванных зрительных потенциалов (ВЗП) на черно-белый шахматный паттерн (ШП) наблюдались у больных с ВПРС и ППРС. Показатель латентного периода волны P100 был резко увеличен и достоверно ($p < 0,001$) отличался от показателей контрольной группы (при РРС — 127,09 мс, при ВПРС — 128,3 мс, при ППРС — 124,5 мс, в контроле — 106,1 мс). Амплитудный анализ позволил отметить достоверное снижение силы ответа волны N75–N100 на черно-белый стимул во всех клинических группах, составляя при этом в среднем 3,3 мкВ (контроль — 8,5 мкВ). Показатель латентного периода на красно-желтый ШП волны P100 был значимо увеличен и достоверно ($p < 0,001$) отличался от контрольной группы, составляя при РРС $147,29 \pm 1,19$ мс, при ВПРС — $150,23 \pm 1,49$ мс, при ППРС — $144,38 \pm 2,11$ мс. Такие же изменения были отмечены на зелено-черный ШП. При обследовании 25 пациентов с РС было выявлено повышение уровня антител IgG к основному белку миелина. Наиболее значимое увеличение латентного периода происходит на цветной спектр видимого света относительно черно-белого, что может служить ранним диагностическим критерием при РС. Данные изменения приводят к резкому снижению ответной корковой реакции. Использование цветного паттерна во многом будет способствовать улучшению ранней диагностики РС.

Ключевые слова: вызванные потенциалы; зрительный анализатор; рассеянный склероз.

Контакты: Сергей Михайлович Карпов; karpov25@rambler.ru

Для ссылки: Карпов СМ, Пажигова ЗБ, Карпова ЕН. Вызванные зрительные потенциалы в исследовании зрительного анализатора у больных рассеянным склерозом. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;(3):27–31.

Visual evoked potentials in examining the visual analyzer in patients with multiple sclerosis

Karpov S.M., Pazhigova Z.B., Karpova E.N.

Stavropol State Medical University, Ministry of Health of Russia, Stavropol, Russia

310, Mir St., Stavropol 355017

Objective: to study the neurophysiological features of the visual analyzer in patients with multiple sclerosis (MS) to optimize the early diagnosis of the disease.

Patients and methods. Seventy-nine patients (57 women and 22 men, mean age 34.31 ± 4.7 years) diagnosed as having MS were examined. The mean duration of the disease with consideration for its clinical form was 3.3 ± 2.2 years in relapsing-remitting MS (RRMS), 9.1 ± 4.2 years in secondary progressive MS (SPMS), and 2.7 ± 1.9 years in primary progressive MS (PPMS).

Results and discussion. The neurophysiological examination indicated that demyelination processes in MS proceeded differently in response to dissimilar lights in the structures of the visual analyzer. The most marked significant ($p < 0.01$) deviations in the values of visual evoked potentials (VEPs) to the black-white tessellated pattern (TP) were observed in the patients with SPMS and in those with PPMS. The latency of the P100 wave increased dramatically and differed significantly ($p < 0.001$) from those in the control group (127.09 msec for RRMS, 128.3 msec for SPMS, 124.5 msec for PPMS, and 106.1 msec in the control). Amplitude analysis could reveal a significant decrease in the force of a N75–N100 wave response to the black-white stimulus in all the clinical groups, averaging $3.3 \mu W$ ($8.5 \mu W$ in the control). The latency of the P100 wave to the red-yellow TP increased considerably and differed significantly ($p < 0.001$) from that in the control group, by comprising 147.29 ± 1.19 msec for RRMS, 150.23 ± 1.49 msec for SPMS, and 144.38 ± 2.11 msec for PPMS. There were the same changes that to the green-black TP. Examination of 25 patients with MS established higher levels of IgG antibodies against myelin basic protein. The most significant latency increase occurs in response to the color spectrum of visible light against the black-white background, which may serve as an early diagnostic criterion for MS. These changes lead to a sharp decrease in a cortical feedback. The use of the color pattern will largely contribute to the improved early diagnosis of MS.

Key words: visual evoked potentials; visual analyzer; multiple sclerosis.

Contact: Sergei Mikhailovich Karpov; karpov25@rambler.ru

For reference: Karpov SM, Pazhigova ZB, Karpova EN. Visual evoked potentials in examining the visual analyzer in patients with multiple sclerosis. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2014;(3):27–31.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-3-27-31>

Распространенность рассеянного склероза (РС) в мире и, в частности, в нашей стране велика [1–3]. Еще недавно для врача выявление первых клинических признаков РС не имело существенного значения, так как вся терапия сводилась лишь к симптоматическому лечению. Учитывая современные успехи фармакологии и результаты использования новых препаратов в лечении РС, ранняя диагностика заболевания приобретает главенствующую роль.

Цель исследования — изучить нейрофизиологические особенности зрительного анализатора у больных РС для оптимизации ранней диагностики заболевания.

Пациенты и методы. Обследовано 79 пациентов (57 женщин и 22 мужчины, средний возраст $34,31 \pm 4,7$ года) с диагнозом РС, который ранее был подтвержден в клиниках Москвы, Ростова-на-Дону, Ставрополя. Распределение по возрасту и типу течения РС представлено в табл. 1.

Средняя продолжительность заболевания с учетом клинической формы составила: ремиттирующего РС (РРС) — $3,3 \pm 2,2$ года, вторично прогрессирующего РС (ВПРС) — $9,1 \pm 4,2$ года, первично прогрессирующего РС (ППРС) — $2,7 \pm 1,9$ года. Повреждение функциональных систем и степень инвалидизации у пациентов с РС оценивались в баллах по расширенной шкале инвалидизации EDSS (Kurtzke J.F., 1983). Легкая степень тяжести соответствовала 1–3 ($2,39 \pm 0,1$) баллам, средняя — 4–6 ($5,3 \pm 1,1$), тяжелая — от 7 и более ($7,6 \pm 1,4$). В связи с этим все обследованные были разделены на две группы в зависимости степени тяжести РС.

Большинство обследованных находились в состоянии относительной ремиссии заболевания. Критерием включения в исследование было наличие у больного диагноза РС и показателей течения заболевания — частоты клинически отчетливых обострений и темпа нарастания неврологического дефицита. Были исключены больные РС в период обострения заболевания, с черепно-мозговой травмой или нейроинфекцией в анамнезе.

Для оценки зрительного анализатора проводилось нейрофизиологическое исследование на приборе «Нейрон-Спектр-4/ВПМ». Изучали латентный период (ЛП) и амплитуду вызванных зрительных потенциалов (ВЗП) при

ответе на реверсный черно-белый, красно-желтый и зелено-черный шахматные паттерны (ШП). Достоинством данного исследования является наиболее четкое выделение в графическом отображении основной волны P100, что соответствует активации 17-го (первичная зрительная кора) и 18-го (зрительная ассоциативная кора) полей по Бродману [4]. Метод позволяет проследить проведение нервного импульса по зрительным волокнам, начиная от клеток сетчатки (палочки и колбочки, дипольные и ганглиозные клетки), далее по зрительному нерву, через затылочный тракт и структуры среднего мозга до затылочной доли коры головного мозга, а также количественно оценить скорость проведения по зрительному анализатору ответного импульса на черно-белый и цветной спектр видимого света. Исследование проводилось по стандартной методике. Активный электрод размещали над затылочной областью в отведениях O2, O1 международной схемы «10–20%» с заземляющим электродом в лобной области (в точке Fpz). Ипсилатеральный электрод располагали в точке Cz. Импеданс под электродами составлял не более 10 кОм, размер ячейки — 49'. Используя сменяющийся черно-белый (1-я проба) и цветной (красно-желтый — 2-я проба, зеленый — 3-я проба) ШП, проводили поочередную стимуляцию светом левого и правого глаз в затемненной комнате с предварительной адаптацией, в положении сидя, за одно исследование. Оценивали ЛП ВЗП — компонентов N75, P100 и N145 в миллисекундах (мс) и амплитуду — ответ N75–P100 в милливольтках (мкВ). Контрольную группу составили 30 здо-

Таблица 1. *Распределение пациентов по возрасту и типу течения РС, n (%)*

Возраст, годы	РРС	ВПРС	ППРС	Всего
18–29	32 (40,5)	4 (5,1)	3 (3,8)	39 (49,4)
30–39	9 (11,4)	8 (10,1)	6 (7,6)	23 (29,1)
40–50	4 (5,0)	3 (3,8)	10 (12,7)	17 (21,5)
Всего	45 (56,9)	15 (18,9)	19 (24,2)	79 (100)

Таблица 2. *Количественные показатели ВЗП на черно-белый ШП у больных с разными клиническими формами РС, $M \pm SD$*

Показатели ВЗП	РРС (n=31)	ВПРС (n=13)	ППРС (n=16)	Контрольная группа (n=30)
ЛП, мс:				
N75	$81,81 \pm 0,79$ (80,19–83,42)	$85,31 \pm 0,80$ (83,56–87,06)	$85,37 \pm 0,67$ (83,94–86,80)	$72,1 \pm 0,2$
P100	$127,09 \pm 0,85$ (125,37–128,82)	$128,31 \pm 1,06$ (126,00–130,61)	$124,50 \pm 1,50$ (105,44–143,56)	$106,1 \pm 1,89$
N145	$157,16 \pm 1,03$ (155,05–159,27)	$159,23 \pm 1,16$ (156,70–161,76)	$153,00 \pm 1,00$ (140,29–165,70)	$148,3 \pm 1,41$
Амплитуда, мкВ	$3,77 \pm 0,4$ (3,54–4,00)	$3,50 \pm 0,7$ (3,35–3,64)	$3,30 \pm 0,15$ (2,64–3,95)	$8,5 \pm 0,12$
Коэффициент корреляции Спирмена (волна P100)	С ВПРС -0,029 С ППРС +0,193 С контролем -0,074	С ППРС +0,141 С РРС -0,029 С контролем +0,423	С РРС +0,193 С ВПРС +0,141 С контролем +0,295	С РРС -0,074 С ВПРС +0,423 С ППРС +0,295

Примечание. В скобках указан 95% доверительный интервал для среднего значения (здесь и в табл. 3, 4).

ровых лиц соответствующего пола и возраста.

У 36 больных было проведено лабораторное обследование с определением методом иммуноферментного анализа антител к основному белку миеллина (ОБМ) [5].

Для анализа полученных результатов использовали расчет средних арифметических величин (M) и их ошибок (m), а также доверительный интервал. Достоверность различий средних значений оценивали с применением t -критерия Стьюдента; использовался пакет статистических программ SPSS 21.

Результаты и обсуждение. Выделены группы больных со следующими клиническими формами заболевания: РРС – 45 (56,9%) больных, ВПРС – 15 (18,9%), ППРС – 19 (24,2%).

В группе с РРС преобладали больные с легкой степенью инвалидизации. В группе с ВПРС больных со средней

Таблица 3. Количественные показатели ВЗП на цветной (красно-желтый) ШП у больных с разными клиническими формами РС, $M \pm SD$

Показатели ВЗП	РРС (n=31)	ВПРС (n=13)	ППРС (n=16)	Контрольная группа (n=30)
ЛП, мс:				
N75	89,55±0,49 (88,53–90,57)	91,85±0,53 (90,69–93,00)	88,84±0,25 (88,30–89,38)	72,1±0,2
P100	147,29±1,19 (144,86–149,71)	150,23±1,49 (146,95–153,49)	144,38±2,11 (139,78–148,98)	106,1±1,89
N145	180,77±0,98 (178,80–188,77)	180,30±1,45 (177,14–183,47)	180,92±1,70 (177,21–184,62)	148,3±1,41
Амплитуда, мкВ	2,02±0,07 (1,88–2,16)	2,00±0,1 (1,77–2,22)	2,12±0,12 (1,85–2,38)	8,5±0,12
Коэффициент корреляции Спирмена (волна P100)	С ВПРС +1,000* С ППРС -0,468 С контролем +0,170	С ППРС -0,468 С РРС +1,000* С контролем +0,170	С РРС -0,468 С ВПРС -0,468 С контролем +0,496	С РРС +0,170 С ВПРС +0,170 С ППРС +0,496

Примечание. * – значимая корреляция ($p < 0,01$), односторонняя стимуляция (здесь и в табл. 4).

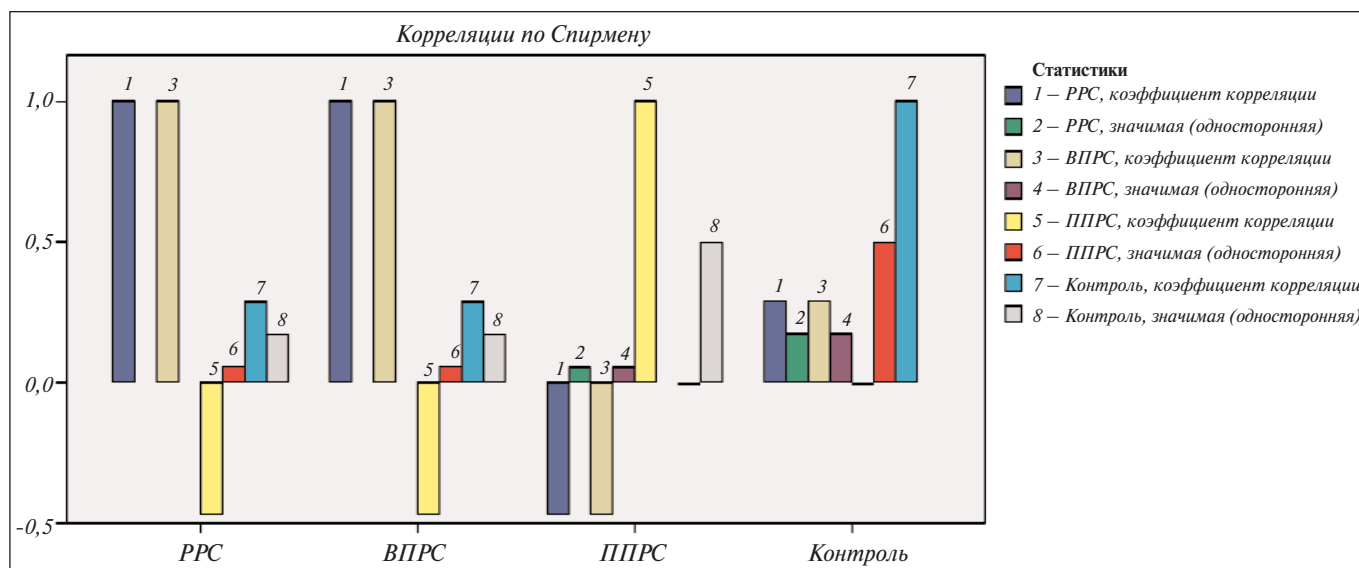


Рис. 2. Корреляционный анализ по Спирмену ВЗП на цветной (красно-желтый) ШП (по ЛП волны P100) у больных с разными клиническими формами РС

Таблица 4. Количественные показатели ВЗП на цветной (зелено-черный) ШП у больных РС, $M \pm SD$

Показатели ВЗП	РРС (n=31)	ВПРС (n=13)	ППРС (n=16)	Контрольная группа (n=30)
ЛП, мс:				
N75	90,55±0,5 (89,53–91,59)	93,85±0,50 (92,69–95,12)	89,43±0,30 (88,79–90,08)	72,1±0,2
P100	148,38±1,21 (145,90–150,86)	152,24±1,51 (148,96–155,48)	145,56±1,73 (141,86–149,25)	106,1±1,89
N145	181,78±0,97 (179,77–183,67)	182,32±1,49 (179,19–185,52)	181,87±1,40 (178,87–184,87)	148,3±1,41
Амплитуда, мкВ	1,82±0,08 (1,68–1,96)	1,76±0,06 (1,63–1,90)	1,95±0,1 (1,73–2,17)	8,5±0,12
Коэффициент корреляции Спирмена (волна P100)	С ВПРС +0,996* С ППРС -0,411 С контролем +0,127	С ППРС -0,468 С РРС +0,996* С контролем +0,288	С РРС -0,411 С ВПРС -0,468 С контролем +0,030	С РРС ++0,127 С ВПРС +0,288 С ППРС ++0,030

степенью инвалидизации было больше в 3 раза, а с тяжелой степенью — в 5,5 раза. Во всех группах среди неврологических симптомов чаще встречались нарушения координации и центральные парезы конечностей. Более чем в 90% случаев у больных с РС легкой степени тяжести отмечались нарушения только в рефлекторной сфере. Известно, что зрительные нарушения на том или ином этапе заболевания являются у подавляющего числа больных РС, а на аутопсии повреждение зрительного нерва обнаруживается в 94–95% случаев [6–10]. В связи с этим использование ВЗП определило ряд закономерностей в группах с разными клиническими формами РС. Результаты представлены в табл. 2.

Нейрофизиологическое обследование позволило выявить, что наиболее выраженные достоверные ($p < 0,01$) отклонения по параметрам ВЗП по сравнению с контрольной группой наблюдались у больных ВПРС и ППРС. ЛП волны N75 при данных формах составил 85,3 мс; показатель при РРС также достоверно ($p < 0,01$) отличался от параметров контрольной группы (72,1±0,2 мс) и составил 81,81 мс. Показатель ЛП наиболее стабильной волны P100 также был резко увеличен и достоверно ($p < 0,001$) отличался от показателей контрольной группы (106,1 мс), составляя при РРС 127,09 мс, при ВПРС — 128,3 мс, при ППРС — 124,5 мс. ЛП дальнего поля (N145) также был достоверно ($p < 0,01$) увеличен. Только у 9 (15%) пациентов общей выборки (все случаи в группе РРС) ЛП волны P100 в ответ на черно-белый паттерн был в пределах показателей контрольной группы.

Амплитудный анализ позволил отметить достоверное снижение силы ответа волны N75–N100 на черно-белый стимул во всех клинических группах, который составлял в среднем 3,3 мкВ (в контроле — 8,5 мкВ). На рис. 1 графически представлены компоненты ВЗП.

Наибольший интерес представлял анализ ответа на цветной сменяющийся ШП. Во 2-й пробе использовался реверс красного и желтого цветов с близким диапазоном видимого света (красный — длина волны 625–740 нм, желтый — длина волны 565–590 нм). Проведенные исследования позволили выявить достоверные изменения как по показателям ЛП, так и по амплитуде ответа. Результаты представлены в табл. 3 и 4.

Наиболее выраженные отклонения по параметрам ВЗП на красно-желтый ШП достоверно ($p < 0,01$) наблюдались у больных ВПРС. ЛП волны N75 составил 91,85±0,53 мс, ЛП при РРС и ППРС были достоверно ($p < 0,01$) выше и составили в первом случае 89,55±0,49 мс,

во втором — 88,84±0,25 мс, в то время как в контрольной группе — 72,1±0,2 мс. Показатель ЛП волны P100 также был резко увеличен и достоверно ($p < 0,001$) отличался от такового в контрольной группе (106,1±1,89 мс), составляя при РРС 147,29±1,19 мс, при ВПРС 150,23±1,49 мс, при ППРС — 144,38±2,11 мс. ЛП волны N145 был достоверно выше контрольных значений. Корреляционный анализ (по Спирмену) позволил отметить значимую корреляцию волны P100 преимущественно между группами РРС и ВПРС (рис. 2).

Амплитудный анализ показал во всех клинических группах достоверное снижение силы ответа на красно-желтый стимул, который составил в среднем 2 мкВ при контрольных значениях 8,5 мкВ.

При ВЗП на зелено-черный реверсный ШП импульсное воздействие в моноцветовом режиме видимого света было направлено только на систему клеток-колбочек с диапазоном длины волны 500–565 нм, которая короче длины волны красного и желтого цвета. В данной пробе ВЗП на зеленый цвет установлено достоверное ($p < 0,001$) увеличение ЛП при всех клинических формах РС. Наиболее значимым удлинением ЛП волны N75 было при ВПРС — 93,85±0,50 мс. Результаты ЛП при РРС и ППРС носили похожий характер, составляя в первом случае 90,55±0,5 мс, во втором — 89,43±0,30 мс, и достоверно ($p < 0,001$) отличались от показателей контрольной группы. Показатель ЛП волны P100 был значительно увеличен и достоверно ($p < 0,001$) отличался от показателей контрольной группы (106,1±1,89 мс), составляя при РРС 148,38±1,21 мс, при ВПРС — 152,24±1,51 мс, при ППРС — 145,56±1,73 мс. Показатели ЛП волны N145 также были достоверно изменены. Найдена значимая корреляция по показателям ВЗП между группами больных РРС и ВПРС.

Амплитудный анализ позволил отметить достоверное снижение амплитуды волны N75–P100 на зелено-черный стимул во всех клинических группах, которая не превышала в среднем 2 мкВ, что указывало на слабую реакцию зрительной коры.

Результаты исследования дают основание полагать, что снижение амплитуды ответа по результатам ВЗП в разных световых волновых диапазонах связано со снижением импульсного потока по волокнам зрительного анализатора и как следствие этого — с уменьшением числа нейронов, которые активируют ответную реакцию коры на стимул.

Увеличение ЛП реакции зрительного анализатора у больных РС является следствием процессов демиелинизации. В связи с этим были проведены иммунологические исследования с определением концентрации IgG-антител к основному белку миелина (ОБМ) как проявление хронической иммунологической реакции. При обследовании 25 пациентов (17 с РРС и 8 с ВПРС) выявлено, что концентрация IgG-антител к ОБМ достоверно ($p < 0,001$) превышала уровень контрольной группы ($50,1 \pm 2,12$ мкг/мл) и составила $782,9 \pm 5,2$ мкг/мл. Следует отметить, что повышение уровня антител к ОБМ было выявлено во всех случаях.

Таким образом, результаты нейрофизиологического исследования показывают, что при РС процессы демиелинизации в структурах зрительного анализатора, отвечающих на разный световой спектр, протекают неодинаково. Наиболее значимо увеличение ЛП ответа на цветной спектр видимого света относительно черно-белого, что может служить ранним диагностическим критерием при РС. Данные изменения приводят к резкому уменьшению ответа коры головного мозга вследствие сниженной аксональной проводимости по волокнам зрительного анализатора. Мы считаем, что использование результатов исследования в клинической практике во многом будет способствовать улучшению ранней диагностики РС.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Пажигова ЗБ, Карпов СМ, Шевченко ПП, Бурнусус НИ. Распространенность рассеянного склероза в мире (обзорная статья). Международный журнал экспериментального образования. 2014;(1–2):78–82. [Pazhigova ZB, Karpov SM, Shevchenko PP, Burnususs NI. Prevalence of multiple sclerosis in the world (review). *Mezhdunarodnyi zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya*. 2014;(1–2):78–82. (In Russ.)]
2. Зихова АР, Березгова ЛМ, Тлапшокова ЛБ, Бойко АН. Эпидемиологические характеристики рассеянного склероза в Кабардино-Балкарской республике. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013;113(10–2):5–7. [Zikhova AR, Berezgova LM, Tlapshokova LB, Boiko AN. Epidemiological characteristics of multiple sclerosis in the Kabardino-Balkaria Republic. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2013;113(10–2):5–7. (In Russ.)]
3. Алифирова ВМ, Титова МА. Клиническая характеристика рассеянного склероза в Томской области. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012;(2):50–1. [Alifirova VM, Titova MA. Clinical characteristics of multiple sclerosis in the Tomsk region. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;(2):50–1. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2012-382>.
4. Гнездицкий ВВ. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике. Таганрог: ТРТУ; 1997. 252 с. [Gnezditskii VV. *Vyzvannyye potentsialy mozga v klinicheskoi praktike* [The caused potentials of a brain in clinical practice]. Taganrog: TRTU; 1997. 252 p.]
5. Карпов СМ, Батурин ВА, Тельбух ВП и др. Аутоантитела к основному белку миелина и их роль при демиелинизирующих процессах. Клиническая неврология. 2013;(3):16–9. [Karpov SM, Baturin VA, Tel'bukh VP, et al. Antibodies to the main protein of a myelin and their role at the demyelinating processes. *Klinicheskaya nevrologiya*. 2013;(3):16–9. (In Russ.)]
6. Шмидт ТЕ, Яхно НН. Рассеянный склероз: Руководство для врачей. 3-е изд. Москва: МЕДпресс-информ; 2012. 272 с. [Shmidt TE, Yakhno NN. *Rasseyannyi skleroz: rukovodstvo dlya vrachei* [Multiple sclerosis: the guide for doctors]. 3rd ed. Moscow: MEDpress-inform; 2012. 272 p.]
7. Кубарко АИ, Кубарко НП, Кубарко ЮА. Световая чувствительность у пациентов с демиелинизирующей оптической нейропатией при остром ретробульбарном неврите. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014;114(2–2):40–7. [Kubarko AI, Kubarko NP, Kubarko YuA. Light sensitivity of the visual system in patients with demyelinating optic neuropathy in acute retrobulbar neuritis. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;114(2–2):40–7. (In Russ.)]
8. Costello F, Coupland S, Hodge W, et al. Quantifying axonal loss after optic neuritis with optical coherence tomography. *Ann Neurol*. 2006;59(6):963–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ana.20851>.
9. Rocca MA, Hickman SJ, Bo L, et al. Imaging the optic nerve in multiple sclerosis. *Multiple Scler*. 2005;11(5):537–41. DOI: <http://dx.doi.org/10.1191/1352458505ms12130a>.
10. Morquette JB, Di Polo A. Dendritic and synaptic protection: is it enough to save the retinal ganglion cell body and axon? *Neuroophthalmol*. 2008;28(2):144–54. DOI: [10.1097/WNO.0b013e318177edf0](http://dx.doi.org/10.1097/WNO.0b013e318177edf0).

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Пизова Н.В., Данилова М.В.

Кафедра неврологии и медицинской генетики с курсом нейрохирургии ГБОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия» Минздрава России, Ярославль, Россия
150000, Ярославль, ул.Революционная, 5

Когнитивные нарушения в клинической практике и анализ работы кабинета нарушений памяти в Ярославле (амбулаторный прием)

Ранняя диагностика и лечение когнитивных нарушений (КН) в настоящее время являются одной из наиболее актуальных и значимых медико-социальных проблем. С 2012 г. на базе кафедры неврологии и медицинской генетики с курсом нейрохирургии Ярославской государственной медицинской академии работает кабинет нарушений памяти, в котором осуществляется амбулаторный прием лиц с жалобами на снижение памяти. Основные задачи данного подразделения — диагностика и дифференциальная диагностика КН, ведение пациентов с нарушениями высших мозговых функций, улучшение их качества жизни, создание реабилитационных программ. **Цель** исследования — оценка первых результатов работы кабинета нарушений памяти и изучение КН у пациентов с жалобами на снижение памяти на момент обращения.

Пациенты и методы. Проанализированы данные, полученные при анализе работы кабинета нарушений памяти за 2 года. С января 2012 г. по январь 2014 г. в кабинет нарушений памяти обратилось 250 пациентов (31% мужчин и 69% женщин), средний возраст 52,4 года (от 18 до 87 лет). Оценка КН проводилась с помощью пробы Шульте, исследования кратковременной зрительной памяти, ее объема и точности при помощи «мнестических тестов» и теста «память на числа» с фиксированием количества ошибок; использовались Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS), опросник SF-36 для количественной оценки качества жизни. У 20 пациентов (13 женщин и 7 мужчин) с УКН сосудистого генеза в возрасте от 45 до 59 лет (в среднем $56,3 \pm 1,7$ года) была изучена эффективность лечения винпоцетином.

Результаты и обсуждение. На момент исходного визита у 96% пациентов, обратившихся в кабинет, выявлены КН разной степени выраженности. Полученные результаты позволили оценить приблизительную распространенность КН у пациентов на фоне разных патологических процессов. Среди обратившихся с жалобами на нарушения памяти преобладают пациенты с деменцией, основной причиной которой является болезнь Альцгеймера. Причиной большинства недементных КН служат сосудистые процессы. Получены предварительные данные о связи КН и других нервно-психических расстройств.

Ключевые слова: кабинет нарушений памяти; когнитивные нарушения.

Контакты: Наталия Вячеславовна Пизова; pizova@yandex.ru

Для ссылки: Пизова НВ, Данилова МВ. Когнитивные нарушения в клинической практике и анализ работы кабинета нарушений памяти в Ярославле (амбулаторный прием). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;(3):32–37.

Cognitive impairments in clinical practice and analyzing the work of a memory room in Yaroslavl (an outpatient reception)

Pizova N.V., Danilova M.V.

*Department of Neurology and Medical Genetics with Course of Neurosurgery, Yaroslavl State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl, Russia
5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl 150000*

The early diagnosis and treatment of cognitive impairments (CIs) are presently one of the most relevant and sociomedical problems. Since 2012, a memory room that performs an outpatient reception of patients complaining of diminished memory has been working at the Department of Neurology and Medical Genetics with Course of Neurosurgery, Yaroslavl State Medical Academy. The main goals of this subdivision are to make a diagnosis and differential diagnosis of CI, to manage patients with higher brain dysfunctions, to improve quality of life, and to elaborate rehabilitation programs.

Objective: to assess the first results of work of a memory room and to study CIs in patients complaining of diminished memory at the time of their asking for medical advice.

Patients and methods. The two-year data obtained in examining the work of the memory room were analyzed. In January 2012 to January 2014, a total of 250 patients (31% men and 69% women) (mean age 52.4 years (18 to 87 years)) visited the memory room. CIs were rated using the Schulte test, studying short-term visual memory, its volume, and accuracy by mnesic tests and numbers memory tests recording the number of errors; the hospital anxiety and depression Scale and SF-36 questionnaire to estimate quality of life were applied. The efficiency of vinpocetine therapy was investigated in 20 patients (13 women and 7 men) aged 45 to 59 years (mean age 56.3 ± 1.7 years) with moderate CIs of vascular genesis.

Results and discussion. Varying degrees of CIs were identified in 96% of the patients during their first visit to the room. The findings could estimate the approximate incidence and prevalence of CIs in the patients during different pathological processes. There was a preponderance of patients with dementia, the main cause of which was Alzheimer's disease among those who were seeking for medical advice for complaints of amnesic disorders. Vascular processes are a cause of the majority of non-dementia CIs. There are preliminary data on the association between CIs and other neuropsychiatric disorders.

Key words: memory room; amnesic disorders; cognitive impairments.

Contact: Natalia Vyacheslavovna Pizova; pizova@yandex.ru

For reference: Pizova NV, Danilova MV. Cognitive impairments in clinical practice and analyzing the work of a memory room in Yaroslavl (an outpatient reception). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;(3):32–37.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-3-32-37>

Своевременная диагностика и раннее начало лечения когнитивных нарушений (КН) в настоящее время являются одной из наиболее актуальных и значимых медико-социальных проблем. В литературе широко обсуждаются КН у взрослого населения не только как синдромальные проявления заболеваний, но и как естественный возрастной процесс. Жалобы на нарушения памяти, выраженная забывчивость являются распространенными неврологическими симптомами. С КН сталкиваются врачи любой специальности, работающие в любом медицинском учреждении, как в стационаре, так и на амбулаторном приеме [1–3]. В последнее время существенно изменились представления о КН и деменции. Сейчас проводится немало исследований по выявлению частоты, формы, патогенетических механизмов развития КН в более молодом возрасте. Это связано с тем, что отмечается «омоложение» многих заболеваний, и в первую очередь – острых нарушений мозгового кровообращения. Число пациентов с КН нарастает одновременно с увеличением в популяции доли лиц пожилого возраста. По данным некоторых авторов, частота легких (ЛКН) или умеренных КН (УКН) у пожилых находится в диапазоне от 10–15 до 40–80% в зависимости от возраста; в течение года примерно у 15%, а в течение 5 лет – у 55–70% из этих пациентов развивается деменция [4–7]. Наблюдающаяся в современном мире тенденция к увеличению продолжительности жизни и соответственно к увеличению доли пожилых в популяции делает проблему КН крайне актуальной для неврологов и врачей других специальностей. Именно максимально раннее выявление и лечение УКН и ЛКН стало одной из наиболее актуальных и значимых с медико-социальной точки зрения проблем.

Когнитивные функции – это наиболее сложные функции головного мозга, с их помощью осуществляется процесс рационального познания мира. К ним относятся память, внимание, психомоторная координация, речь, гнозис, праксис, счет, мышление, ориентация, планирование и контроль высшей психической деятельности [4, 8]. Развитие КН связано с очаговым или диффузным поражением головного мозга, что приводит к нарушению одной или нескольких когнитивных функций.

Более 100 заболеваний могут сопровождаться развитием КН и деменции [9]. Среди 100 пожилых лиц, госпитализированных по экстренным показаниям, КН наиболее часто выявлялись у больных с неврологическими заболеваниями (50%), затем – при заболеваниях почек (41,6%), желудочно-кишечного тракта и печени (40%), при легочной патологии (26%) и сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ; 13%) [10].

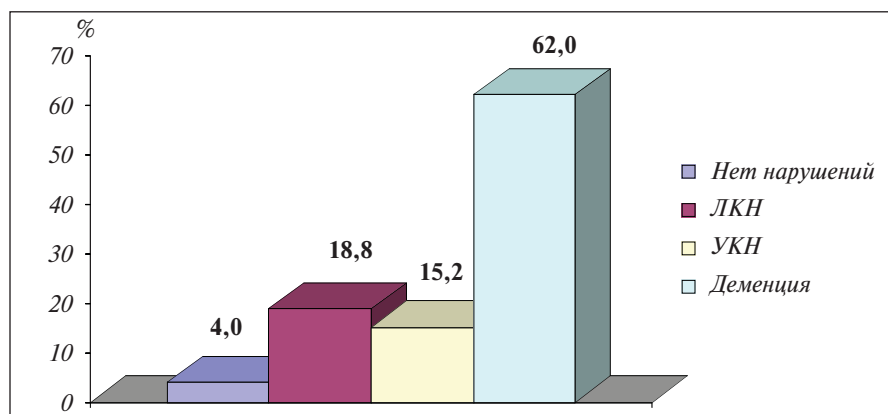
Около 1/3 случаев УКН возникают на фоне ССЗ [11–14]. Основными ССЗ, при которых возникают КН, являются атеросклероз, артериальная гипертензия и их сочетание, приводящие к поражению вещества мозга. Повышение артериального давления всего лишь на 10 мм рт. ст. увеличивает риск развития сосудистых КН на 40%, что особенно заметно в старшей возрастной группе [15, 16]. Результаты не-

скольких исследований показали, что КН с различной частотой встречаются у пациентов с сердечной недостаточностью (СН) – от 30 до 80% случаев [17, 18]. Такой широкий диапазон распространенности КН является результатом разнообразных дизайнов исследования, тяжести СН, возраста пациентов, размеров выборки, нейропсихологических тестов. Наличие СН негативно влияет на различные аспекты когнитивных функций, в том числе на внимание, способность к обучению, рабочую память, исполнительные функции, скорость психомоторных реакций [17–19]. В меньшей степени у больных с СН затрагиваются речевые функции [20]. У большинства пациентов с СН наблюдаются ЛКН, но в то же время около 25% пациентов имеют КН от умеренной до тяжелой степени выраженности [17].

Почти у половины пациентов, перенесших инсульт, развиваются УКН, а деменция после инсульта или повторных инсультов диагностируется у 10–35% больных [11, 21–25]. Степень выраженности и клинические особенности постинсультных КН зависят от локализации очага. При его кортикальной локализации у пациентов могут наблюдаться афазия, апраксия, зрительно-пространственные расстройства, при субкортикальной – расстройства внимания, инертность. Наиболее выражены КН у пациентов с локализацией инсульта в стратегических для когнитивных и поведенческих функций зонах. Клиническая картина и течение сосудистых УКН имеют определенные особенности: частое наличие лобной симптоматики, брадифрениии, экстрапирамидных расстройств, аксиальных знаков, расстройств равновесия и ходьбы, флуктуирующий характер течения и не редкие транзиторные ишемические атаки в анамнезе, наличие лакун, лейкоареоза и других сосудистых изменений в мозге по данным нейровизуализации [11, 26–28].

Таким образом, предложенный в 1997 г. американским неврологом R. Petersen [32] термин УКН для обозначения КН на предметных стадиях органического поражения головного мозга правомерен при различных соматических и неврологических заболеваниях, когда у пациентов выявляется недостаточность одной или нескольких когнитивных функций, выходящая за пределы возрастной нормы, но не ограничивающая повседневную активность. Поэтому крайне важно своевременно и правильно диагностировать КН, которые могут быть первым и иногда единственным симптомом острого соматического неблагополучия, особенно у пожилых пациентов. Наличие КН у больных создает трудности при лечении любой патологии, приводя к несвоевременному и неправильному (недостаточная или избыточная доза) приему лекарств, особенно у пожилых пациентов [29, 30].

В 2012 г. на базе кафедры неврологии и медицинской генетики с курсом нейрохирургии Ярославской государственной медицинской академии начал работать кабинет нарушений памяти, в котором один раз в неделю осуществляется амбулаторный прием лиц с жалобами на снижение памяти. Основные задачи данного подразделения – диагностика КН,



Структура КН разной степени выраженности на момент обращения в кабинет нарушений памяти, %

проведение дифференциальной диагностики, ведение пациентов с нарушениями высших мозговых функций, улучшение их качества жизни, создание реабилитационных программ.

Цель настоящей работы — оценка первых результатов работы кабинета нарушений памяти и изучение КН у пациентов с жалобами на снижение памяти на момент обращения.

Пациенты и методы. Всем пациентам, обратившимся в кабинет нарушений памяти, проводятся клиническое неврологическое исследование, нейропсихологическое тестирование с использованием количественных нейропсихологических шкал и количественная оценка эмоционально-аффективных и поведенческих нарушений. При необходимости используются углубленное соматическое обследование, нейровизуализация и другие методы, необходимые для уточнения диагноза. За пациентами осуществляется динамическое наблюдение; в большинстве случаев они посещают клинику один раз в 3 мес.

С января 2012 г. по январь 2014 г. в кабинет нарушений памяти обратилось 250 пациентов. Средний возраст обследованных составил 52,4 года (от 18 до 87 лет), 34% пациентов были моложе 65 лет, а 66% — старше 65 лет. Среди обратившихся 31% составили мужчины и 69% — женщины. У пациентов было высшее (53,2%), среднее специальное (16%), среднее (12,8%) образование (у остальных — более низкий уровень образования). Таким образом, несмотря на представленность на амбулаторном приеме кабинета нарушений памяти пациентов всех возрастных групп, все же традиционно чаще КН отмечались у пожилых людей.

У 20 пациентов (13 женщин и 7 мужчин) с УКН сосудистого генеза в возрасте от 45 до 59 лет (в среднем $56,3 \pm 1,7$ года) была изучена эффективность лечения винпоцетином (кавинтон). Все пациенты предъявляли жалобы на снижение памяти и умственной работоспособности. Критериями включения в исследование были: наличие УКН и отсутствие выраженного когнитивного дефицита — по краткой шкале оценки психических функций (КШОПС) ≥ 24 баллов; продолжительность жалоб на снижение памяти ≥ 3 мес; наличие сосудистых факторов риска (артериальная гипертензия, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, курение); отсутствие выраженных депрессивных, тревожных или ипохондрических расстройств; возраст больных от 45 до 65 лет; согласие больного участвовать в исследовании.

Критерии исключения: наличие тяжелой соматической патологии; дегенеративное поражение центральной нервной системы, такое как болезнь Паркинсона (БП), болезнь Альцгеймера (БА), деменция с тельцами Леви и пр.; применение других ноотропных препаратов, антидепрессантов, противосудорожных препаратов в сроки до 3 мес до начала исследования; повышенная чувствительность к винпоцетину. Проводилось комплексное клиничко-неврологическое, инструментальное и нейропсихологическое обследование. По окончании 1 мес приема винпоцетина (кавинтон-форте в таблетках) с пациентами связывались по телефону для контроля за приемом препарата и получения информации о возможных нежелательных реакциях. Оценка КН проводилась с помощью пробы Шульте, исследования кратковременной зрительной памяти, ее объема и точности при помощи «мнестических тестов» (память на числа и серийный счет) и теста «память на числа» с фиксированием количества ошибок; использовались стандартный КШОПС, Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS), опросник SF-36 для количественной оценки качества жизни (максимальной удовлетворенности соответствует оценка 100 баллов). Всем больным винпоцетин назначался ежедневно в виде внутривенных капельных инфузий препарата в дозе 20 мг в 500 мл физиологического раствора в течение 10 дней, затем в форме таблеток в дозе 10 мг утром и по 5 мг днем и вечером в течение 2 мес.

Результаты и обсуждение. По данным анализа работы кабинета нарушений памяти, среди 250 обратившихся на момент исходного визита у 96% пациентов выявлены КН разной степени выраженности (см. рисунок). При анализе степени выраженности КН на момент исходного визита выявлено, что в 18,8% случаев наблюдались ЛКН, в 15,2% — УКН, в 62% — деменция различной степени выраженности. Все 250 пациентов предъявляли жалобы на снижение памяти, однако у 10 (4%) из них с помощью нейропсихологических методов исследования КН не выявлялись (субъективные КН), что возможно, поскольку на самых ранних этапах исследование с помощью нейропсихологических тестов может оказаться недостаточно чувствительным, и это подтверждается данными литературы [31, 32]. Таким образом, уже при первичном осмотре преобладают пациенты с деменцией, а не с ЛКН или УКН, что указывает на позднюю обращаемость за врачебной помощью и недостаточное информирование населения о проблеме когнитивных расстройств и деменции.

Среди пациентов с УКН в 68,4% случаев были выявлены сосудистые КН, в 18,4% — УКН альцгеймеровского характера, в 7,9% случаев — БП, в 5,3% — КН на фоне сахарного диабета. Причиной деменции в 40,6% случаев была БА, в 25,8% — сосудистые КН, в 14,8% — смешанная (сосудисто-дегенеративная) деменция, в 3,2% — лобно-височная дегенерация, деменция с тельцами Леви и последствие черепно-мозговой травмы, в 2,6% — БП. Реже встречались последствия нейроинфекции (1,9%), хорея Гентингтона (1,3%), прогрессирующая

ший надъядерный паралич (0,6%), нормотензивная гидроцефалия (0,6%), опухоль головного мозга (0,6%) (табл. 1).

Расстройства тревожно-депрессивного ряда встречались в 31,9% случаев среди пациентов с ЛКН (из них клинически выраженных — 66,7%, субклинических — 33,3%) и в 39,5% случаев среди пациентов с УКР (из них клинически выраженных — 40%, субклинических — 60%). У пациентов с деменцией тревожно-депрессивные нарушения как единственная причина когнитивного снижения не встречались.

В настоящее время считается, что к пациентам с КН необходим дифференцированный подход, что определяется гетерогенностью патологического процесса. Основными принципами терапии являются предотвращение возникновения или прогрессирования патологического процесса, улучшение когнитивных функций и общетерапевтические меры [33]. Лечение КН, развивающихся на фоне сосудистых заболеваний головного мозга, в первую очередь должно быть направлено на коррекцию факторов риска и устранение или уменьшение выраженности хронической ишемии головного мозга. Лечение артериальной гипертензии, назначение антиагрегантов, хирургическая коррекция атеросклеротического сужения магистральных артерий несомненно способствуют профилактике нарастания КН. Большое значение имеют также контроль гиперлипидемии, гипергликемии, лечение других соматических заболеваний. Пациентам с КН могут назначаться ингибиторы ацетилхолинэстеразы (галантамин, ривастигмин и др.), прекурсоры ацетилхолина (холин-альфосцерат, цитиколин), антиглутаматергические средства (мемантин), метаболические и сосудистые препараты.

Представляется весьма перспективным применение при ЛКН и УКН препаратов, улучшающих метаболизм мозговой ткани и обладающих нейропротективными свойствами. Одним из таких препаратов с выраженным метаболическим действием является винпоцетин.

Винпоцетин — производное винкамина, алкалоида растений рода Барвинок [34, 35]. Этот препарат в настоящее время используется для лечения цереброваскулярных нарушений более чем в 40 странах. Эффективность винпоцетина (кавинтон форте) была продемонстрирована в значительном числе исследований [36–41]. Механизм действия данного препарата обусловлен положительным влиянием на церебральную гемодинамику и метаболизм, особенно таламической области, реологические свойства крови. Кроме того, он снижает агрегацию тромбоцитов, а также оказывает противосудорожное действие. Ингибируя фосфодиэстеразу 1, препарат способствует накоплению макроэргов. В условиях ишемии он способствует выживанию нейронов, что может быть обусловлено его влиянием на вольтаж-зависимые натриевые каналы и глутаматергические рецепторы, а также антиоксидантными свойствами [34, 35].

При первичном обследовании 20 пациентов, леченных винпоцетином, предъявляли жалобы на снижение памяти (100%), работоспособности (90%), нарушения концентрации внимания (85%), головную боль (60%), головокружение несистемного характера (90%), шаткость и неуверенность при ходьбе

Таблица 1. *Причины деменции*

Заболевание	Число больных, n
Всего больных с деменцией	155
БА	63
Сосудистая деменция	40
Лобно-височная дегенерация	5
Деменция с тельцами Леви	5
Хорея Гентингтона	2
Смешанная деменция	23
Прогрессирующий надъядерный паралич	1
Нормотензивная гидроцефалия	1
Менингиома	1
Последствие черепно-мозговой травмы	5
Последствие нейροинфекции	3
БП	4

(85%), общую слабость и повышенную утомляемость (75%), расстройства сна (55%), эмоциональную лабильность (65%) и повышенную тревожность (60%). Основные неврологические проявления до лечения включали пирамидные нарушения различной тяжести (65%), мозжечковые расстройства (25%), нарушения функций черепных нервов (20%), нистагм (30%), расстройства чувствительности (15%), негрубый псевдобульбарный синдром (35%).

На фоне проводимого лечения к 10-му дню терапии наблюдалось субъективное улучшение состояния больных в виде снижения интенсивности головной боли, уменьшения выраженности шума в голове и шаткости при ходьбе, появления «просветления в голове», уменьшения жалоб астенического характера. По окончании курса у всех исследуемых больных достоверно ($p < 0,05$) уменьшились частота и интенсивность головных болей, головокружения, шума в голове, утомляемости, уменьшились объективные проявления эмоциональной неустойчивости. К концу лечения изменялась и объективная неврологическая симптоматика: отмечено снижение частоты встречаемости пирамидного синдрома

Таблица 2. *Результаты оценки некоторых когнитивных способностей у пациентов с сосудистыми КН (n=20) на фоне лечения винпоцетином, $M \pm t$*

Выполняемая проба	До лечения	На момент окончания лечения
КШОПС, средний балл	25,4 $\pm$ 1,6	28,6 $\pm$ 1,3
Проба Шульте, время	56,8 $\pm$ 2,7 мин	46,8 $\pm$ 1,3 с
Тест «10 слов»: кратковременная память долговременная память	5,3 $\pm$ 0,5 слова 3,2 $\pm$ 1,4 слова	7,7 $\pm$ 1,4 слова 5,3 $\pm$ 1,2 слова
Серийный счет, количество ошибок	2,4 $\pm$ 1,3	1,1 $\pm$ 0,6
Корректурная проба, количество ошибок	4,6 $\pm$ 1,2	2,1 $\pm$ 0,6

Таблица 3. Показатели качества жизни в баллах у 20 пациентов с сосудистыми КН на фоне лечения винпоцетином, $M \pm m$

Шкалы опросника SF-36	До лечения	На момент окончания лечения
Физическое функционирование	27,3 $\pm$ 3,1	52,1 $\pm$ 2,8**
Роль в функционировании, обусловленное физическим состоянием	25,1 $\pm$ 1,9	56,9 $\pm$ 3,1*
Интенсивность боли	55,8 $\pm$ 3,6	70,1 $\pm$ 2,8*
Общее состояние здоровья	31,1 $\pm$ 2,1	65,7 $\pm$ 1,8**
Жизненная активность	33,2 $\pm$ 2,8	65,1 $\pm$ 2,8*
Социальное функционирование	35,8 $\pm$ 3,2	62,4 $\pm$ 3,1**
Роль в функционировании, обусловленное эмоциональным состоянием	33,8 $\pm$ 2,8	62,5 $\pm$ 2,1**
Психическое здоровье	39,1 $\pm$ 1,8	54,1 $\pm$ 2,1*

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$.

(с 65 до 35%; $p < 0,05$), нистагма (с 30 до 15%; $p < 0,05$) и псевдобульбарного синдрома (с 35 до 15%; $p < 0,05$). При оценке эффективности проведенного лечения винпоцетином самими пациентами на момент окончания исследования улучшение отметили все больные. Субъективная оценка результатов лечения больных по визуальной аналоговой шкале показала, что проведенное лечение как хорошее и отличное расценивали 18 (90%) пациентов из данной группы, как удовлетворительное – 2 (10%) пациента. Также наблюдалось улучшение по данным нейропсихологического тестирования в начале исследования и на момент его окончания. В пробе Шульце наблюдалось достоверное уменьшение времени работы с таблицами на момент окончания исследования по сравнению с исходным, выявлялись уменьшение ($p < 0,05$) количества ошибок при серийном счете, снижение количества ошибок при запоминании чисел и повышение темпа выполнения задания. У пациентов наблюдалась положительная динамика показателей корректурной пробы, что отражало улучшение способности обследуемых концентрировать внимание (табл. 2).

По окончании курса лечения выявлена положительная динамика по всем показателям опросника качества жизни SF-36 (по всем субшкалам показателей качества жизни средний балл стал > 50). Пациенты отмечали повышение физической активности, значительное улучшение повседневной деятельности, ощущали себя полными сил и энергии, повышался уровень общения в связи с улучшением физического и эмоционального состояния, требовалось меньше времени на выполнение работы или другой повседневной деятельности, снизился уровень депрессивных, тревожных переживаний, психического неблагополучия (табл. 3). За время исследования побочных эффектов проводимой терапии не отмечалось.

Еще А.Н. Радищев писал: «Яко упражнения в телодвижениях укрепляют телесные силы, тако упражнения в размышлениях укрепляют силы разумные». Поэтому обязательным условием успешного лечения является формирование когнитивного резерва: адекватная умственная и физическая нагрузка, активная социальная деятельность, использование методик направленной нейропсихологической реабилитации и применение средств, усиливающих когнитивные функции.

Таким образом, полученные данные анализа работы кабинета нарушений памяти в Ярославле представляются актуальными и позволяют оценить приблизительную распространенность КН у пациентов на фоне разных патологических процессов. Среди обратившихся с жалобами на нарушения памяти преобладают пациенты с деменцией, основной причиной которой является БА. Причиной большинства недементных когнитивных нарушений служат сосудистые процессы. Получены предварительные данные о связи КН и других нервно-психических расстройств, позволяющие более детально определить диагностические подходы и улучшить качество и своевременность оказания медицинской помощи этим пациентам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Яхно НН. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. Неврологический журнал. 2006;11(51):4–12. [Yakhno NN. Cognitive impairment in neurological clinical practice. *Neurologicheskii zhurnal*. 2006;11(51):4–12. (In Russ.)]
2. Яхно НН, Захаров ВВ, Локшина АВ и др. Деменции. Руководство для врачей. 2-е изд. Москва: Медпресс-информ; 2010. 272 с. [Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AV, et al. *Dementsiy. Rukovodstvo dlya vrachei* [Dementias. The management for doctors]. 2nd ed. Moscow: Medpress-inform; 2010. 272 p.]
3. Пизова НВ. Когнитивные расстройства в практике невролога. Consilium Medicum. Приложение Неврология и ревматология. 2013;(2):78–83. [Pizova NV. Cognitive frustration in practice of the neurologist. *Consilium Medicum. Suppl Nevrologiya i revmatologiya*. 2013;(2):78–83. (In Russ.)]
4. Larrabee GJ, Crook TM. Estimated prevalence of age associated memory impairment derived from standardized tests of memory function. *Int Psychogeriatr*. 1994;6(1):95–104. DOI: <http://dx.doi.org/10.1017/S1041610294001663>.
5. Захаров ВВ. Когнитивные нарушения в неврологической практике. Трудный пациент. 2005;3(5):4–9. [Zakharov VV. Cognitive violations in neurologic practice. *Trudnyi patient*. 2005;3(5):4–9. (In Russ.)]
6. Golomb J, Kluger A, Garrard P, Ferris S. Clinician's manual on mild cognitive impairment. London: Science Press Ltd; 2001. 56 s.
7. Jonsson L, Gustavsson A, Cortes F, et al. International differences in resource use and cost of care in Alzheimer's disease: baseline data from the Ictus Study. *Neurodegenerative Dis*. 2007;4(1):122.
8. Лурия АР. Основы нейропсихологии. Москва: Издательство МГУ; 1973. 374 с. [Luriya AR. *Osnovy neiropsikhologii* [Neuropsychology bases]. Moscow: MGU Publishing; 1973. 374 p.]
9. Дамулин ИВ. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция. Под ред. Н.Н. Яхно. Москва; 2002. 85 с. [Damulin IV. *Bolezni Al'tsgeimera i sosudistaya dementsiya* [Alzheimer's disease and vascular dementia]. Yakhno NN, editor. Moscow; 2002. 85 p.]
10. Ahmadzadeh GH, Farhat A, Soltani D. Prevalence of cognitive dysfunction in old patients admitted in emergency room. *Neurodegenerative Dis*. 2007;4(1):124.
11. Дамулин ИВ. Сосудистые когнитивные нарушения: клинические и терапевтические

- аспекты. Русский медицинский журнал. 2006;(9):658–64. [Damulin IV. Vascular cognitive disorders: clinical and therapeutic aspects. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2006;(9):658–64. (In Russ.)]
12. Geroldi C, Ferrucci L, Bandinelli S, et al. Mild cognitive deterioration with subcortical features: prevalence, clinical characteristics, and association with cardiovascular risk factors in community-dwelling older persons (The InCHIANTI Study). *J Am Geriatr Soc*. 2003;51:1064–71. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1532-5415.2003.51353.x>.
13. Парфенов ВА. Сосудистые когнитивные расстройства. Применение холина альфосцера. Нервные болезни. 2013;(2):3–9. [Parfenov VA. Vascular cognitive frustration. Application the alfostserata is well-cared. *Nervnye bolezni*. 2013;(2):3–9. (In Russ.)]
14. Парфенов ВА, Старчина ЮА. Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией и их лечение. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2011;(1):27–33. [Parfenov VA, Starchina YuA. Cognitive disorders in patients with essential hypertension and their treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2011;(1):27–33. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2011-130>.
15. Варакин ЮА. Профилактика нарушений мозгового кровообращения. Очерки ангионеврологии. Под ред. З.А. Суслина. Москва: Атмосфера; 2005. 368 с. [Varakin YuYa. *Profilaktika narushenii mozgovogo krovoobrashcheniya. Ocherki angioneurologii* [Prevention of cerebral circulation. Essays angioneurology]. Suslina ZA, editor. Moscow: Atmosfera; 2005. 368 p.]
16. Be Leeuw FE, van Gijn J. Vascular dementia. *Pract Neurol*. 2003;3:86–91. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1474-7766.2003.04132.x>.
17. Bennett SJ, Sauve MJ. Cognitive deficits in patients with heart failure: a review of the literature. *J Cardiovasc Nurs*. 2003;18(3):219–42. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00005082-200307000-00007>.
18. Vogels RLC, Scheltens P, Schroeder-Tanka JM, Weinstein HC. Cognitive impairment in heart failure: a systematic review of the literature. *Eur J Heart Fail*. 2007;9(5):440–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejheart.2006.11.001>.
19. Vogels RLC, Oosterman JM, van Harten B, et al. Profile of cognitive impairment in chronic heart failure. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55(11):1764–70. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01395.x>.
20. Bauer LC, Johnson JK, Pozehl BJ. Cognition in heart failure: an overview of the concepts and their measures. *J Am Acad Nurse Pract*. 2011;23(11):577–85. DOI: [10.1111/j.1745-7599.2011.00668.x](http://dx.doi.org/10.1111/j.1745-7599.2011.00668.x).
21. Кадыков АС, Шахпаронова НВ. Хронические прогрессирующие сосудистые заболевания головного мозга и деменция. Consilium Medicum. 2002;4(2):71–7. [Kadykov AS, Shakhparonova NV. The chronic progressing vascular diseases of a brain and dementia. *Consilium Medicum*. 2002;4(2):71–7. (In Russ.)]
22. Климов ЛВ, Парфенов ВА. Когнитивные нарушения в остром периоде ишемического инсульта. Неврологический журнал. 2006;11(S1):53–7. [Klimov LV, Parfenov VA. Cognitive impairment in the acute period of ischemic stroke. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2006;11(S1):53–7. (In Russ.)]
23. Ballard C, Rowan E, Stephens S, et al. Prospective follow-up study between 3 and 15 months after stroke: improvements and decline in cognitive function among dementia-free stroke survivors >75 years of age. *Stroke*. 2003;34:2440–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000089923.29724.CE>.
24. Kase CS, Wolf PA, Kelly-Hayes M, et al. Intellectual decline after stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1998;29(4):805–12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.29.4.805>.
25. Pobjasvaara T, Erkinjuntti T, Ylikoski R, et al. Clinical determinations of poststroke dementia. *Stroke*. 1998;29(1):75–81. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.29.1.75>.
26. Локшина АБ, Захаров ВВ. Легкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии. Неврологический журнал. 2006;11(S1):57–64. [Lokshina AB, Zakharov VV. Subtle and mild cognitive impairment in patients with cerebrovascular insufficiency. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2006;11(S1):57–64. (In Russ.)]
27. Яхно НН, Левин ОС, Дамулин ИВ. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2: Когнитивные нарушения. Неврологический журнал. 2001;6(3):10–9. [Yakhno NN, Levin OS, Damulin IV. Comparison clinical and MRT-data at cerebral vascular insufficiency. Message 2: Cognitive violations. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2001;6(3):10–9. (In Russ.)]
28. Яхно НН, Захаров ВВ, Локшина АБ. Синдром умеренных когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005;105(2):13–7. [Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB. Moderate cognitive impairment syndrome in cerebral vascular insufficiency. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2005;105(2):13–7. (In Russ.)]
29. Яхно НН, Захаров ВВ. Легкие когнитивные нарушения в пожилом возрасте. Неврологический журнал. 2004;9(1):4–8. [Yakhno NN, Zakharov VV. Mild cognitive disorders in the elderly. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2004;9(1):4–8. (In Russ.)]
30. Di Carlo A, Baldereschi M, Amaducci L, et al. Cognitive impairment without dementia in older people: prevalence, vascular risk factors, impact on disability. The Italian longitudinal study of aging. *J Am Geriatr Soc*. 2000;48:775–82.
31. Локшина АБ, Захаров ВВ. Легкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии. Неврологический журнал. 2006;(S1):57–64. [Lokshina AB, Zakharov VV. Subtle and mild cognitive impairment in patients with cerebrovascular insufficiency. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2006;(S1):57–64. (In Russ.)]
32. Petersen RS, Smith GE, Waring SC, et al. Aging, memory and mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr*. 1997;9 Suppl 1:37–43. DOI: <http://dx.doi.org/10.1017/S1041610297004717>.
33. Старчина ЮА, Парфенов ВА. Когнитивные расстройства при cerebrovasкулярных заболеваниях: диагноз и лечение. Русский медицинский журнал. 2008;16(12):1650–2. [Starchina YuA, Parfenov VA. Cognitive frustration at the cerebrovascular diseases: diagnosis and treatment. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2008;16(12):1650–2. (In Russ.)]
34. Бурцев ЕМ, Савков ВС, Шпрах ВВ, Бурцев МЕ. 10-летний опыт применения Кавинтона при cerebrovasкулярных нарушениях. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1992;92(1):56–60. [Burtsev EM, Savkov VS, Shprakh VV, Burtsev ME. 10 years' experience of application of Kavinton at the cerebrovascular violations. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 1992;92(1):56–60. (In Russ.)]
35. Гусев ЕИ, редактор. Кавинтон в эксперименте и клинической практике (методические рекомендации). Москва: Геден Рикхтер – РГМУ; 1998. 56 с. [Gusev EI, editor. *Kavinton v eksperimente i klinicheskoi praktike (metodicheskie rekomendatsii)* [Kavinton in experiment and clinical practice (methodical recommendations)]. Moscow: Gedeon Rikhter – RGMU; 1998. 56 p.]
36. Khorvat Sh. Kavinton in therapy of chronic insufficiency of brain blood circulation. *Orvosi Hetilap*. 2001;8:383–9.
37. Карпов АВ. Применение препарата Кавинтон форте у больных с дисциркуляторной энцефалопатией. Русский медицинский журнал. 2004;12(10):626–30. [Karpov AV. Application of a preparation Kavinton forte at patients with cerebral vascular insufficiency. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2004;12(10):626–30. (In Russ.)]
38. Спирин НН, Пизова НВ, Шадринцев ВА и др. Кавинтон у больных с лакунарным инсультом, развившимся на фоне сахарного диабета и артериальной гипертензии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2001;101(Приложение 1):34–40. [Spirin NN, Pizova NV, Shadrachev VA, et al. Kavinton at patients with the lacunary stroke which developed against diabetes and arterial hypertension. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2001;101(Suppl 1):34–40. (In Russ.)]
39. Суслина ЗА, Танащян ММ, Ионова ВГ. Кавинтон в лечении больных с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения. Русский медицинский журнал. 2002;10(25):1170–4. [Suslina ZA, Tanashyan MM, Ionova VG. Kavinton in treatment of patients with ischemic violations of brain blood circulation. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2002;10(25):1170–4. (In Russ.)]
40. Coleston DM, Hindmarch I. Possible memory-enhancing properties of vinpocetine. *Drug Dev Res*. 1988;14:191–3. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ddr.430140306>.
41. Fischhof PK, Moslinger-Gehmayr R, Herrmann WM, et al. Therapeutic efficacy of vincamine in dementia. *Neuropsychobiol*. 1996;34:29–35. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000119288>.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Барулин А.Е., Курушина О.В., Пучков А.Е.

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград Россия
400131, Волгоград, площадь Павших Борцов, 1

Комплексное лечение острой неспецифической боли в нижней части спины

Болевые синдромы в области спины занимают ведущее положение в структуре обращаемости за медицинской помощью и значительно снижают качество жизни данной категории пациентов. Рассматривается роль отека компонента в формировании и хронизации боли. На фоне возникающего отека формируются местные расстройства гемо- и лимфодинамики, нарушения регуляции сосудистого тонуса, активация тромбообразования, повышение сосудистой проницаемости, что в итоге приводит к избыточному раздражению ноцицепторов, усилению болевого компонента и нарастанию отека тканей.

Цель исследования — изучить эффективность L-лизина эсцината в комплексном лечении острой неспецифической боли в нижней части спины

Пациенты и методы. Обследовано 62 пациента в возрасте от 21 года до 53 лет (средний возраст $36,4 \pm 0,9$ года) с острой болью в нижней части спины. В качестве способа коррекции отека компонента был выбран L-лизина эсцинат, оказывающий вено-тоническое и противовоспалительное действие. Проанализированы результаты клинко-неврологического и мануально-мышечного тестирования, оценки биомеханики позвоночного столба, полученные с помощью разработанного авторами оригинального программного комплекса «Визуально-оптический анализ». У всех пациентов выявлены острая неспецифическая боль в спине или радикулопатия (компрессионный синдром), а также значительные изменения биомеханики позвоночного столба. Пациентам проводилось лечение в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи при боли в спине. Дополнительно в терапевтический комплекс пациентов основной группы включался L-лизина эсцинат как препарат, оказывающий противоотечное действие.

Результаты и обсуждение. Пациенты основной группы продемонстрировали более выраженную динамику уменьшения болевого синдрома, локальной отечности мышц. Отмечены эффективность препарата L-лизина эсцинат в лечении как острых болевых синдромов, так и обострений хронической боли в нижней части спины и необходимость включения дополнительных немедикаментозных программ коррекции нарушенного двигательного стереотипа.

Ключевые слова: острая боль в спине; L-лизина эсцинат.

Контакты: Ольга Викторовна Курушина; ovkurushina@mail.ru

Для ссылки: Барулин АЕ, Курушина ОВ, Пучков АЕ. Комплексное лечение острой неспецифической боли в нижней части спины. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;(3):38–42.

Combination treatment for acute non-specific low back pain

Barulin A.E., Kurushina O.V., Puchkov A.E.

Volgograd State Medical University, Ministry of Health of Russia, Volgograd, Russia
1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd 400131

Spinal pain syndromes come to the forefront in the structure of referral rates for medical advice and considerably reduce quality of life in this category of patients. The paper considers the role of an edematous component in the development and chronization of pain. Occurring edema gives rise to local hemo- and lymphodynamic disorders, dysregulated vascular tone, activated thrombogenesis, and increased vascular permeability, eventually leading to the excessive irritation of nociceptors, the enhancement of a pain component, and the progression of tissue swelling.

Objective: to study the efficacy of L-lysine escinate in the combination treatment of acute non-specific low back pain.

Patients and methods. Sixty-two patients aged 21 to 53 patients (mean age 36.4 ± 0.9 years) with acute low back pain were examined. L-lysine escinate having venotonic and anti-inflammatory activities was chosen as an agent to correct edema syndrome. The results of clinical, neurological, and manual muscular testing and assessment of the biomechanics of the vertebral column, obtained using the original soft package “Visual optic analysis” developed by the authors, were analyzed. All the patients were found to have acute non-specific low back pain or radiculopathy (entrapment syndrome) and considerable changes in the biomechanics of the vertebral column. The patients were treated in accordance with the standards of medical care for spinal pain. L-lysine escinate was additionally incorporated as an antiedema drug into the therapeutic complex of the patients in the study group.

Results and discussion. The study patient group demonstrated a more pronounced trend towards reductions in pain syndrome and local muscle edema. It was noted that L-lysine escinate was effective in treating both acute pain syndromes and exacerbations of chronic low back pain and that additional non-drug programs should be included in order to correct an impaired motor stereotype.

Key words: acute spinal pain; L-lysine escinate.

Contact: Olga Viktorovna Kurushina; ovkurushina@mail.ru

For reference: Barulin AE, Kurushina OV, Puchkov AE. Combination treatment for acute non-specific low back pain. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;(3):38–42.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-3-38-42>

В течение года боль в спине испытывают до 76% населения, при этом выраженная боль отмечается в 7% случаев, а трудоспособность из-за более различной локализации утрачивают более чем 9% населения [1, 2]. При этом острая боль в спине хотя бы раз в жизни отмечается практически у каждого человека, у 15–20% она трансформируется в длительную боль (до 2 мес), а у 8–10% — в хроническую, что служит причиной продолжительной нетрудоспособности [3, 4]. Именно болевые синдромы в области спины занимают ведущее положение в структуре обращаемости за медицинской помощью. По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в развитых странах боль в спине достигла размеров неинфекционной эпидемии, что в большинстве случаев связано с возрастающими статическими нагрузками на человека [5].

Преимущественно боли в нижней части носят неспецифический характер.

В настоящее время проявляется все больший интерес к изучению отечного компонента при острых болевых синдромах в спине. Имеется ряд публикаций отечественных и зарубежных авторов, указывающих на необходимость более углубленного изучения роли состояния регионарного кровотока и, в частности, венозной системы в формировании и поддержании болевого синдрома [6–8]. Известно, что при острых болевых синдромах отмечается развитие местной воспалительной реакции, что вызывает высвобождение провоспалительных цитокинов и лизосомальных ферментов. Развиваются местные расстройства гемо- и лимфоциркуляции, нарушения регуляции сосудистого тонуса, активация тромбообразования, повышение сосудистой проницаемости с дальнейшим развитием отечного синдрома.

Отечный компонент является следствием избыточного накопления жидкости в межклеточном пространстве в результате нарушения водного обмена между кровеносными сосудами и тканями, что приводит к вторичным расстройствам кровообращения и метаболизма, развитию гипоксии и некроза клеточных структур [6, 9, 10].

Своевременное выявление причин и многокомпонентная структура лечебного воздействия, направленная на предупреждение локальных повреждений при отечно-болевом синдроме, являются одними из важнейших задач современной альгологии. По данным литературы, L-лизина эсцинат применяется для усиления противовоспалительной и противовоспалительной терапии; наряду с ангиопротекторным и противовоспалительным действием он обладает венотоническим эффектом [8].

Цель исследования — изучить эффективность L-лизина эсцината в комплексном лечении острой неспецифической боли в нижней части спины

Пациенты и методы. Обследовано 62 пациента в возрасте от 21 года до 53 лет (средний возраст $36,4 \pm 0,9$ года). На этапе отбора проводилось комплексное соматическое, неврологическое и мануально-мышечное обследование. Диагноз ставился на основании общепринятых критериев. Работа включенных в исследование больных была связана преи-

мущественно с длительной статической нагрузкой и вынужденным положением тела (служащие и учащиеся).

Критерии исключения: наличие специфической причины боли в спине, нарушение функции почек; отказ пациента от участия в исследовании; заболевания или состояния, мешающие адекватной оценке клинического эффекта или выявлению побочных действий исследуемого препарата (нестабильная гемодинамика, грубые нарушения метаболических процессов, водно-электролитного обмена и кислотно-основного состояния).

Условия выбывания пациентов из исследования: индивидуальная непереносимость исследуемого препарата; значительное ухудшение общего состояния с развитием нарушения функции почек и нестабильности гемодинамики; отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании. При проведении исследования выбывших пациентов не было.

Длительность болей в спине от их дебюта до настоящего обострения колебалась от 1,2 до 6,5 года и в среднем составляла $3,6 \pm 0,7$ года. В наибольшем числе случаев длительность заболевания составила от 3 до 5 лет. У 59 (95,2%) пациентов заболевание носило рецидивирующий характер с обострениями по одному-два раза в год.

У всех пациентов выявлены острая неспецифическая боль в спине или радикулопатия (компрессионный синдром). Исходно выраженность боли по 10-сантиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ) варьировала в диапазоне от 6 до 9 см. Индекс мышечного напряжения (ИМН) по Хабирову составлял $7,8 \pm 0,4$ усл. ед.

У 39 (62,9%) пациентов болевой синдром характеризовался преимущественно ноющими мозжащими болями в пояснично-крестцовой и крестцовой областях. У 14 (22,6%) пациентов боль иррадиировала в заднюю поверхность ноги (распространялась по всей зоне иннервации седалищного нерва, при этом грушевидная мышца была напряжена и болезненна). У 9 (14,5%) больных боль распространялась по переднезадней поверхности бедра и голени. Болевые ощущения сочетались с умеренно выраженным мышечнотоническим синдромом: напряжением паравертебральной мускулатуры, грушевидной мышцы, подвздошно-поясничной мышцы, сколиотической деформацией позвоночника, преимущественно гиперлордозом поясничного отдела позвоночника с ограничением его подвижности.

Клиническая картина у больных с корешковым синдромом была представлена сочетанием симптомов выпадения функций и признаками раздражения в соответствующих сегментах. У 26 (41,9%) пациентов выявлено снижение чувствительности в соответствующем дерматоме. Изменения рефлекторно-двигательной сферы были представлены ослаблением (выпадением) рефлексов, парезом.

Основные исходные данные по нейроортопедическому обследованию пациентов представлены в табл. 1.

По результатам проведенного нейроортопедического осмотра 62 обследуемых было выявлено, что частота распространенности функциональных блокад на уровне грудного отдела позвоночника (ГОП) среди женщин была несколько

Таблица 1. *Нейроортопедические показатели в обследованной группе*

Функциональные нарушения	Число больных, n (%)
Активные триггерные зоны	62 (100)
Нарушение симметрии осанки	58 (93,5)
Изменение формы таза	50 (80,6)
Кинетическая дисфункция грудных ПДС	47 (75,8)
Функциональные блоки:	
ШОП	42 (67,7)
ГОП	36 (58,1)
ПКОП	52 (83,9)
Функциональное укорочение нижней конечности	23 (37,1)

Примечание. ШОП — шейный отдел позвоночника, ПКОП — пояснично-крестцовый отдел позвоночника.

выше, чем среди мужчин, но не имела статистически значимых отличий. Практически половина пациентов (в основном женщины) обладали избыточной массой тела. При исследовании сегментарной подвижности грудных позвоночно-двигательных сегментов (ПДС) у 47 (75,8%) пациентов выявлено функциональное блокирование самих ПДС и связанных с ними ребер. Это явилось следствием появления признака «Нарушение дыхательной волны». Также выявлено преобладание сколиотической С-образной деформации позвоночника над S-образной. Нарушенная форма таза обнаружена у 50 (80,6%) человек, из них у 18 (29%) — косой таз, у 5 (8%) — скрученный, у 15 (24%) — кососкрученный.

Необходимо отметить, что у 23 (37,1%) человек из 62 обследованных была выявлена функциональная разница длины нижних конечностей.

Показатели биомеханики позвоночника, полученные с помощью разработанного нами оригинального программного комплекса «Визуально-оптический анализ», демонстрировали исходно высокие показатели по «Смещению центра тяжести по сагиттальной и/или фронтальной оси» — свыше $9,1 \pm 0,33^\circ$. Показатель «Нарушение параллельности границ различных регионов» демонстрировал ту же зависимость и в среднем превышал $12,9 \pm 0,87^\circ$.

На рентгенограммах у всех больных обнаруживались признаки дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника. По данным магнитно-резонансной томографии более чем в половине (61,3%) случаев были диагностированы межпозвоночные грыжи различной локализации, с преобладанием парамедиальной формы. Выявлено, что грыжи на уровне $L_{IV}-S_1$ встречались чаще, чем $L_{IV}-V$. Величина грыжи дисков варьировала от 4 до 8 мм. В 5 (8,1%) случаях отмечалось сужение позвоночного канала на различных уровнях вследствие наличия межпозвоночных грыж. Отмечено, что в большинстве случаев при наличии протрузии диска и/или грыжи межпозвоночного диска выявлялось уменьшение высоты диска, которое сочеталось с другими признаками спондилопатий.

В локальном статусе обращало на себя внимание состояние тканей в местах локализации боли и компрессии корешков и нервов. Были выявлены пастозность и «рыхлость» тканей, что свидетельствует о наличии отека компонента в формировании и поддержании болевого синдрома. Это создавало предпосылки для включения в алгоритм лечения ост-

рой боли препаратов с противоотечным и вентонизирующим компонентами. В половине случаев выявлены признаки варикозно расширенных вен нижних конечностей (чаще у женщин), что косвенно является признаком возможного венозного стаза и в поясничном отделе позвоночника.

Для проведения открытого наблюдательного исследования случайным методом пациенты были распределены на основную группу ($n=30$) и группу контроля ($n=32$). Обе группы были сопоставимы по возрасту и полу, а также по интенсивности и длительности болевого синдрома.

Пациентам основной группы L-лизина эсцинат вводили внутривенно капельно медленно в дозе 5 мл в 100 мл физиологического раствора, курс терапии составил 7 дней.

Пациентам обеих групп проводили лечение в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи при болях в спине. Больному рекомендовали продолжать обычную повседневную деятельность или как можно скорее возобновить ее (уровень доказательности А); избегать постельного режима (уровень доказательности А); начинать активные физические упражнения через 2 нед заболевания, после купирования острой боли (уровень доказательности В). Применялись нестероидные противовоспалительные препараты (уровень доказательности А).

Для воздействия на патогенетические механизмы хронизации боли в спине (прежде всего на мышечный спазм) на втором этапе лечения использовали миорелаксанты (толперизон 450 мг/сут). При наличии радикулопатии применялись антиконвульсанты.

Немедикаментозная коррекция включала авторскую мотивационно-поведенческую программу «Неврологическая школа здоровья позвоночника», направленную на коррекцию факторов риска возникновения болей в спине и их неврологических проявлений, формирование правильного поведения при острой боли и профилактику ее возникновения.

Для оценки эффективности проводимого лечения наряду с традиционно используемыми показателями среднего арифметического, ошибки среднего арифметического, среднеквадратичного отклонения определялся базисный темп прироста. Для определения показателей базисного темпа прироста при сравнении методов коррекции в четырех рассматриваемых группах был применен критерий Краскела—Уоллиса.

Результаты и обсуждение. Динамика болевого синдрома в основной и контрольной группах представлена на рис. 1.

Результаты исследования показали, что динамика болевого синдрома в сравниваемых группах различалась практически на всем протяжении лечения. В группе, получавшей L-лизина эсцинат, уровень болевого синдрома, оцениваемого по ВАШ, был достоверно ниже по сравнению с группой контроля уже к 3-м суткам от начала лечения. Так, выраженность болевого синдрома на 3-и сутки в основной группе составляла $6,1 \pm 0,7$ см ($p < 0,05$), а в контрольной группе — $6,9 \pm 0,5$ см. При этом к 10-му дню показатель болевого син-

дрома в основной группе составил $3,4 \pm 0,2$ см, в то время как в контрольной по интенсивности он оставался в разряде «средней степени выраженности» — $4,6 \pm 0,2$ см. При опросе пациентов и отслеживании динамики трансформации боли у больных в основной группе боли мозжечкового и простреливающего характера сменялись на тянущие быстрее, чем в контрольной.

Таким образом, анализ динамики интенсивности болевого синдрома показал высокую эффективность применения L-лизина эсцината в купировании болевого синдрома.

При рассмотрении динамики биомеханических показателей «Смещение центра тяжести по сагиттальной и/или фронтальной осям» и «Нарушение параллельности границ различных регионов» также обратило на себя внимание более динамичное их восстановление в основной группе по сравнению с контрольной к 10-му дню лечения, особенно по показателю вертикальной устойчивости (рис. 2), что, скорее всего, было обусловлено снижением ирритативного влияния на корешки спинного мозга за счет противоотечного компонента.

В свою очередь, показатель ИМН по Хабирову в основной группе демонстрирует более выраженную динамику, чем в контрольной. Так, в обеих группах изначально показатель ИМН составлял $7,8 \pm 0,4$, а на фоне проведенного лечения в основной группе он составил $3,3 \pm 0,34$ ($p < 0,05$), в то время как в контрольной — лишь $4,2 \pm 0,29$.

В то же время показатели функционального блокирования ПДС и кинетическая дисфункция грудных ПДС в группах к 10-му дню исследования не имели статистически значимых различий, хотя в основной группе к исследуемому сроку выявлялась более выраженная подвижность в позвоночнике, чем в группе контроля. Это свидетельствует о необходимости усиления немедикаментозных мероприятий и включения дополнительных комплексов коррекции, что и было предпринято на втором этапе лечения с целью профилактики хронизации болевого синдрома.

Обращает на себя внимание более отчетливая динамика регресса локальной пастозности и «рыхлости» тканей у пациентов основной группы, свидетельствующая о более быстром уменьшении отека компонента, что и создает предпосылки для включения в алгоритм лечения острой боли препаратов с противоотечным и венотонизирующим эффектами. Кроме того, нами была отслежена и динамика такого показателя, как площадь боли, которая представлена в табл. 2.

Таким образом, при оценке результатов исследования было установлено, что проводимая терапия была высокоэффективной в обеих группах. Однако в основной группе динамика регресса важнейших показателей: болевого синдрома по ВАШ, ИМН по Хабирову, биомеханических показателей (вертикальная устойчивость и парал-

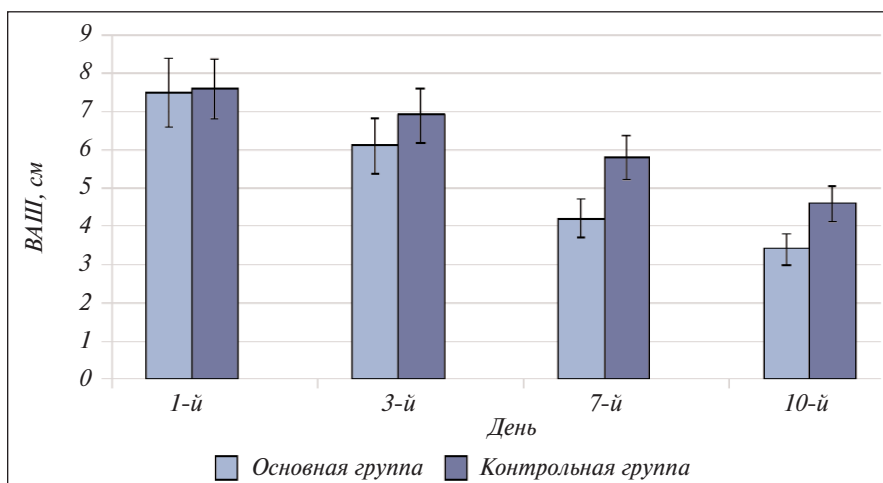


Рис. 1. Интенсивность боли по ВАШ в основной и контрольной группах

Таблица 2. Изменение площади болевой зоны в зависимости от применяемого лечения, см²

Основная группа		Контрольная группа	
поступление	выписка	поступление	выписка
14,1±0,55	6,5±0,74	13,8±0,61	11,2±0,81

лельность границ регионов), площади болевой зоны — была более отчетлива. Противоотечная эффективность терапии в основной группе была оценена как высокая у 70,9% пациентов и как удовлетворительная у 29,1%. Побочных эффектов и аллергических реакций при использовании L-лизина эсцината у пациентов основной группы не зарегистрировано, как и влияния комплексного лечения на показатели центральной гемодинамики.

Ограничением данного исследования служит отсутствие рандомизации и плацебо-контроля, поэтому необходимы дальнейшие исследования эффективности L-лизина эсцината при болях в спине.

Лечение пациентов с острым болевым синдромом должно быть комплексным и включать как медикаментоз-

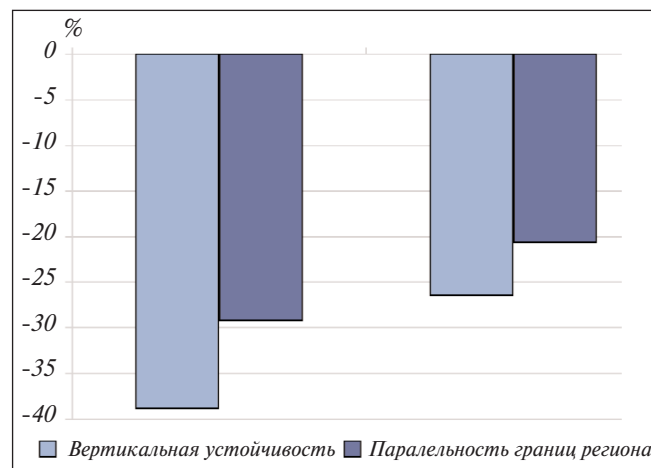


Рис. 2. Влияние рассматриваемых методов лечения в двух группах на изменение вертикальных и горизонтальных показателей с применением критерия Краскела—Уоллиса

ные, так и немедикаментозные способы коррекции выявленных нарушений. Купирование отека и венозного стаза при использовании L-лизина эсцината в структуре многокомпонентного лечебного воздействия может уменьшить боль, мышечное напряжение, что благоприятно отражается

на биомеханических показателях за счет снижения раздражительного влияния на корешки спинного мозга. L-лизина эсцинат в составе комплексной терапии может быть рекомендован для лечения острого болевого синдрома в нижней части спины с местным отеком компонентом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойко АН, Батышева ТТ, Костенко ЕВ и др. Нейродикловит: возможность применения у пациентов с болью в спине. *Фарматека*. 2010;(7):63–8. [Boiko AN, Batysheva TT, Kostenko EV, et al. Neurodiclovit: potential use in patients with dorsalgia. *Farmateka*. 2010;(7):63–8. (In Russ.)]
2. Курушина ОВ, Рыбак ВА, Барулин АЕ, Саранов АА. Психофизиологические аспекты формирования хронических болевых синдромов. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2010;(2):52–4. [Kurushina OV, Rybak VA, Barulin AE, Saranov AA. Psychophysiological aspects of development of chronic pain syndromes. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2010;(2):52–4. (In Russ.)]
3. Баранцевич Е, Андреев В. Возможности лечения хронической боли при пояснично-крестцовой радикулопатии. *Врач*. 2012;(11):13–9. [Barantsevich E, Andreev V. Possibilities of treating chronic pain in lumbosacral radiculopathy. *Vrach*. 2012;(11):13–9. (In Russ.)]
4. Барулин АЕ, Курушина ОВ. Боль в спине: гендерные особенности. Саратовский научно-медицинский журнал. 2012;8(2):477–81. [Barulin AE, Kurushina OV. Back pain: gender features. *Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal*. 2012;8(2):477–81. (In Russ.)]
5. Стратегия профилактики и контроля неинфекционных заболеваний и травматизма в Российской Федерации (проект), Москва, 2008. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 2008;(4):9–19. [The strategy of prevention and control of non-communicable diseases and traumatism in the Russian Federation (a draft), Moscow, 2008. *Profilaktika zabolevaniy i ukreplenie zdorovya*. 2008;(4):9–19. (In Russ.)]
6. Кузьмичев А.Я. Кровообращение при компрессии спинного мозга и его корешков. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Ленинград; 1971. [Kuz'michev A.Ya. Krovoobrashchenie pri kompressii spinnogo mozga i ego koreschkov: Avtoref. dis. ... dokt. med. nauk [Blood circulation at a compression of a spinal cord and its backs: Dr. Diss. (Med. Sci.)] Leningrad; 1971.]
7. Скоромец АА, Тиссен ТП, Панюшкин АИ, Скоромец ТА. Сосудистые заболевания спинного мозга. Санкт-Петербург: Сотис; 1998. 527 с. [Skoromets AA, Tissen TP, Panyushkin AI, Skoromets TA. *Sosudistye zabolevaniya spinnogo mozga* [Vascular diseases of a spinal cord]. St-Petersburg: Sotis; 1998. 527 p.]
8. Скоромец АА, Скоромец АП, Скоромец ТА, Тиссен ТП. Спинальная ангионеврология. Москва: Медпресс-информ; 2003. 608 с. [Skoromets AA, Skoromets AP, Skoromets TA, Tissen TP. *Spinal'naya angionevrologiya* [Spinal angioneurology]. Moscow: Medpres-inform; 2003. 608 p.]
9. Рыбачук ОИ, Калашников АВ. Применение L-лизина эсцината для лечения больных в клинике травматологии и ортопедии. Вестник ортопедии, травматологии и протезирования. 2001;(3):65–7. [Rybachuk OI, Kalashnikov AV. L-lysine escinate application for treatment of patients in traumatology and orthopedics clinic. *Vestnik ortopedii, travmatologii i protezirovaniya*. 2001;(3):65–7. (In Russ.)]
10. Третьякова ЕА, Каракулова ЮВ. Клинико-биохимическое исследование механизмов формирования хронических болей в нижней части спины. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011;111(9):58–60. [Tret'yakova EA, Karakulova YuV. Clinical and biochemical mechanisms of the formation of chronic low back pain. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2011;111(9):58–60. (In Russ.)]

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Остроумова О.Д.^{1,2}, Тараненко Н.Ю.¹¹ГБОУ ВПО «Московский городской медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия; ²ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия¹127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1; ²119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Влияние цитиколина на вариабельность артериального давления

В статье представлены результаты собственного исследования терапии цитиколином у больных с артериальной гипертензией и когнитивными нарушениями.

Цель исследования — определить влияние лечения цитиколином на уровень и вариабельность артериального давления (АД), как систолического (САД), так и диастолического (ДАД).

Пациенты и методы. В исследование включено 60 больных с гипертонической болезнью II стадии и целевым уровнем АД (<140/90 мм рт. ст.) в течение ≥3 мес до включения. Пациенты были рандомизированы на две группы: больным в основной группе (n=30) был назначен препарат цитиколлин ежедневно по 1000 мг внутривенно капельно, на курс 10 инъекций, далее по 1000 мг/сут внутрь до 3 мес; 30 пациентов составили контрольную группу.

Результаты и обсуждение. По данным суточного мониторингирования АД на фоне 4 нед лечения цитиколином достоверно ($p < 0,05$) снижались уровень средненочного САД (на $4,1 \pm 2,24$ мм рт. ст.), вариабельность среднедневного ($-1,5 \pm 0,39$ мм рт. ст.) и средненочного ($-1,5 \pm 0,37$ мм рт. ст.) АД, подобных изменений в контрольной группе не выявлено. Исходно нормальная вариабельность дневного САД (<15 мм рт. ст.) в основной группе имела у 15 (50%) пациентов, а после лечения цитиколином — у 21 (70%), в контрольной группе — у 15 (50%) и 14 (46,7%) соответственно до и через 4 нед лечения. Исходно нормальная вариабельность ночного САД (<15 мм рт. ст.) в основной группе отмечалась у 15 (50%) пациентов, после лечения цитиколином — у 23 (76,7%), в контрольной группе — у 15 (50%) и 16 (53,3%) соответственно. Исходно нормальную вариабельность дневного ДАД (<14 мм рт. ст.) имели в обеих группах по 21 (70%) пациенту, через 4 нед лечения в контрольной группе количество пациентов с нормальной вариабельностью дневного ДАД не изменилось, а в группе цитиколина увеличилось на одного пациента (n=22; 73,3%). Исходно нормальная вариабельность ночного ДАД (<12 мм рт. ст.) отмечалась у 19 пациентов в каждой группе (63,3%), через 4 нед — у 20 пациентов в каждой группе (66,7%).

Выводы. Через 4 нед лечения цитиколином достоверно снизились средненочное САД, среднедневная и средненочная вариабельность САД, а также увеличилось количество больных с нормальной вариабельностью среднедневного и средненочного АД.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; артериальное давление; инсульт; суточное мониторирование артериального давления; вариабельность артериального давления; цитиколлин.

Контакты: Ольга Дмитриевна Остроумова; ostroumova.olga@mail.ru

Для ссылки: Остроумова ОД, Тараненко НЮ. Влияние цитиколина на вариабельность артериального давления. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;(3):43–48.

Effect of citicoline on blood pressure variability

Ostroumova O.D.^{1,2}, Taranenko N. Yu.¹¹A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia¹20, Delegatskaya St., Moscow 127473²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

The authors give the results of their investigation dealing with citicoline therapy in patients with hypertension and cognitive impairments.

Objective: to determine the efficiency of citicoline therapy on the level and variability of both systolic and diastolic blood pressures (BP) (SBP and DBP).

Patients and methods. The investigation covered 60 patients with Stage II hypertension and a goal BP of < 140/90 mm Hg within ≥3 months before their inclusion. The patients were randomized into 2 groups: 30 patients in the study group were assigned to receive a cycle of 10 injections of citicoline in a daily dose of 1000 mg dropwise intravenously, then 1000 mg/day orally for as long as 3 months. 30 patients comprised the control group.

Results and discussion. 24-hour BP monitoring indicated that during 4-week citicoline therapy there were significant ($p < 0.05$) reductions in average nocturnal SBP (by 4.1 ± 2.24 mm Hg), average daytime (-1.5 ± 0.39 mm Hg) and average nighttime (-1.5 ± 0.37 mm Hg) BP variabilities; such changes were not found in the control group. In the study group, normal daytime SBP variability at baseline (≤ 15 mm Hg) was seen in 15 (50%) patients; that after citicoline treatment was in 21 (70%); in the control group, this was in 15 (50%) and 14 (46.7%) patients before and after 4-week therapy, respectively. In the study group, normal nocturnal SBP variability at baseline (≤ 15 mm Hg) was seen in 15 (50%) patients; that after citicoline treatment was in 23 (76.7%); in the control group, this was in 15 (50%) and 16 (53.3%) patients, respectively. Twenty-one (70%) patients in each group had baseline normal daytime DBP variability (<14 mm Hg); following 4 weeks of treatment, the number of patients with normal daytime DBP variability remained unchanged in the control group and that increased by one patient ($n = 22$).

(73.3%)) in the citicoline group. Normal nocturnal DBP variability at baseline (<12 mm Hg) was observed in 19 (63.3%) patients in each group; that after 4 weeks was in 20 (66.7%) patients in each group.

Conclusion. Following 4-week citicoline treatment, there were significant decrease in average nocturnal SBP and average daytime and average nighttime SBP variabilities and an increase in the number of patients with normal average daytime and average nighttime BP variabilities.

Key words: hypertension; blood pressure; stroke; 24-hour blood pressure monitoring; blood pressure variability; citicoline.

Contact: Olga Dmitrievna Ostroumova; ostroumova.olga@mail.ru

For reference: Ostroumova OD, Taranenko NYu. Effect of citicoline on blood pressure variability. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;(3):43–48.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-3-43-48>

Показатели заболеваемости и смертности от инсульта среди лиц трудоспособного возраста в России увеличились за последние 10 лет более чем на 30% [1]. Заболеваемость, обусловленная цереброваскулярными заболеваниями, наносит огромный ущерб экономике, учитывая расходы на лечение, медицинскую реабилитацию, потери в сфере производства. Инсульт является лидирующей причиной инвалидизации населения, треть перенесших его больных нуждаются в посторонней помощи, еще 20% не могут самостоятельно ходить, и лишь каждый пятый может вернуться к трудовой деятельности [1].

Существует ряд доказанных факторов риска (ФР) инсульта или транзиторной ишемической атаки (ТИА). Среди них различают немодифицируемые, такие как возраст, пол, раса/этническая принадлежность, генетические факторы, и модифицируемые — прежде всего артериальная гипертензия (АГ), курение, сахарный диабет, дислипидемия, фибрилляция предсердий, другие заболевания сердца (синдром слабости синусового узла, тромб в левом предсердии, опухоли, вегетации, протезы клапанов), бессимптомный стеноз сонных артерий, гормонозаместительная терапия в постменопаузе, прием оральных контрацептивов, характер питания, ожирение, низкая физическая активность [2].

АГ является одним из главных ФР развития как инфаркта головного мозга, так и внутримозгового кровоизлияния [3]. Риск инсульта возрастает пропорционально увеличению артериального давления (АД) [3]. За последние 40 лет накоплен значительный объем доказательств, основанных на результатах клинических исследований, которые свидетельствуют о том, что медикаментозное лечение АГ позволяет предотвратить инсульт [4]. По результатам метаанализа 23 рандомизированных исследований с оценкой инсультов, лечение антигипертензивными средствами привело к снижению риска инсульта на 32% [95% доверительный интервал (ДИ) 24–39%; $p=0,004$] по сравнению с отсутствием медикаментозного лечения [5]. Таким образом, благоприятные эффекты снижения АД как средства профилактики инсульта не подвергаются сомнению. При этом главным, хотя и не единственным, условием первичной профилактики инсульта или ТИА является достижение целевых значений АД [3]. В четвертой редакции российских рекомендаций по диагностике и лечению АГ (2010) рекомендуется достижение целевого уровня систолического и диастолического АД $<140/90$ мм рт. ст. у подавляющего большинства больных АГ [3].

Однако не прекращаются попытки выявления новых ФР инсульта, взаимосвязанных с АГ. В последние годы внимание привлечено к вариабельности АД и уровню ночного систолического АД (САД) как самостоятельным прогностически неблагоприятным ФР развития инсульта у больных АГ [6, 7].

Цель исследования — определить влияние терапии цитиколином на уровень и вариабельность АД.

Пациенты и методы. В исследовании приняли участие 60 пациентов в возрасте от 40 до 69 лет с диагнозом гипертоническая болезнь II стадии и целевым уровнем АД ($<140/90$ мм рт. ст.) по данным рутинного измерения. Критериями включения в исследование были наличие легких или умеренных когнитивных нарушений, уровень образования не ниже 10 классов и отсутствие деменции. Обязательными условиями были неизменность назначенной антигипертензивной терапии в течение как минимум 12 нед до включения в исследование и отсутствие необходимости в ее изменении на протяжении наблюдения.

Критерии исключения: наличие деменции (≤ 24 баллов по краткой шкале оценки психического статуса), АД $\geq 140/90$ мм рт. ст., клинически значимое заболевание сердца (в том числе кардиогенный шок, перенесенный инфаркт миокарда, атриовентрикулярная блокада II и III степени без искусственного водителя ритма, синоатриальная блокада, синдром слабости синусового узла, гипертрофическая кардиомиопатия, аортальный и митральный стеноз, хроническая сердечная недостаточность), сосудов, эндокринной системы (в том числе сахарный диабет 1-го и 2-го типа), крови, печени, иммунной системы, обмена веществ (в том числе ожирение II–IV степени), легких, почек; психические заболевания и расстройства; клинически значимые неврологические заболевания (острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе любой давности, ТИА и др.); злокачественная опухоль в анамнезе; хирургическая операция в течение предыдущих 3 мес (за исключением стоматологических или косметических операций); злоупотребление алкоголем и/или каким-либо лекарственным средством; индивидуальная непереносимость компонентов изучаемого препарата; использование других препаратов, влияющих на уровень АД и когнитивные функции, которые могут повлиять на результаты исследования, в течение 12 нед до включения в исследование, на момент включения в исследование и до окончания исследования; наличие клинически значимых изменений лабораторных показателей, свидетельствующих о недиагностированном заболевании и требующих дополнительного обследования; беременность, лактация.

Пациенты были рандомизированы на две группы: больным в основной группе ($n=30$) был назначен препарат цитиколин (Цераксон), 30 пациентов составили контрольную группу. Характеристика больных представлена в табл. 1.

Все пациенты, включенные в исследование, продолжали принимать назначенную ранее антигипертензивную терапию (см. табл. 1). Больным основной группы был назначен цитиколин ежедневно по 1000 мг внутривенно капельно, всего 10 инъ-

екций, далее по 1000 мг в сутки внутрь до 3 мес. Пациенты контрольной группы продолжали принимать только назначенную ранее антигипертензивную терапию. Общий срок наблюдения составил 3 мес. Исходно, через 1 мес (4 нед + 1 день) и через 3 мес (12 нед + 3 дня) всем больным запланировано проведение суточного мониторирования АД (СМАД). В настоящей статье мы представляем предварительные результаты наблюдения 60 больных в течение 1 мес.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corp., США) и пакета статистического анализа данных Statistica 8.0 для Windows (StatSoft Inc., США) на компьютере IBM PC/AT-586. Рассчитывали средние величины, их средние стандартные ошибки и 95% ДИ. Гипотезу о равенстве средних оценивали по F-критерию (дисперсионный анализ). Парную взаимосвязь между двумя и более непрерывными признаками определяли методом корреляционного анализа. Корреляционную связь между выборками данных оценивали с уровнем значимости 95%. Для изучения распределения дискретных признаков в различных группах применяли стандартный метод анализа таблиц сопряженности χ^2 по Пирсону и метод ранговых корреляций по Спирмену. Вероятность того, что статистические выборки отличались друг от друга, существовала при $p < 0,05$.

Результаты исследования. Исходно и через 1 мес лечения в обеих группах при рутинном измерении АД у всех больных зафиксирован его целевой уровень ($<140/90$ мм рт. ст.). Результаты СМАД представлены в табл. 2.

На фоне лечения цитиколином обнаружено достоверное снижение средненочного САД на 4,1 мм рт. ст., тогда как в контрольной группе оно составило 1,0 мм рт. ст. и эти изменения были статистически недостоверны. Уровни среднедневного САД и ДАД, средненочного ДАД достоверно не изменились в обеих группах.

Исходно в основной группе уровень средненочного САД превышал 122 мм рт. ст. у 15 (50%) пациентов, в контрольной группе — у 16 (53,3%). Через 1 мес при повторном СМАД выявлено, что на фоне лечения цитиколином только у 9 (30%) пациентов уровень средненочного САД по-прежнему превышает 122 мм рт. ст., тогда как в контрольной группе количество таких пациентов составляло 15 (50%).

Таблица 1. Общая характеристика обследованных больных

Характеристика	Группа	
	основная (n=30)	контрольная (n=30)
Средний возраст, годы, $M \pm m$	60,7 $\pm$ 6,9	62,4 $\pm$ 5,18
В том числе доля больных, n (%):		
40–49 лет	3 (10)	2 (6,7)
50–59 лет	12 (40)	13 (43,3)
60–69 лет	15 (50)	15 (50)
Пол, n (%):		
мужчины	13 (43,3)	12 (40)
женщины	17 (56,6)	18 (60)
Курение, n (%):		
да	12 (40)	11 (36,7)
нет	18 (60)	19 (63,3)
Средний ИМТ, кг/м ² , $M \pm m$		
Масса тела, n (%):	19,7 $\pm$ 0,12	20,2 $\pm$ 0,65
нормальная	11 (36,7)	10 (33,3)
избыточная	10 (33,3)	12 (40)
ожирение I степени	9 (30)	8 (26,7)
Средняя длительность АГ, годы, $M \pm m$	8,2 $\pm$ 5,37	8,6 $\pm$ 6,47
Антигипертензивная терапия, n (%):		
комбинация ИАПФ с диуретиком	17 (56,7)	16 (53,3)
комбинация блокатора рецепторов ангиотензина II с диуретиком	10 (33,3)	11 (36,7)
комбинация ИАПФ с антагонистом кальция	3 (10)	3 (10)

Примечание. ИМТ — индекс массы тела, ИАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента.

На фоне 4 нед терапии цитиколином достоверно улучшились показатели вариабельности САД как в дневные, так и в ночные часы (табл. 3). В контрольной группе достоверных изменений не выявлено.

Таблица 2. Динамика показателей СМАД на фоне 4 нед терапии, $M \pm m$

Показатели АД, мм рт. ст.	Группа	
	основная (n=30)	контрольная (n=30)
Среднедневное САД:		
исходно	129,9 $\pm$ 3,39	128,9 $\pm$ 4,11
через 4 нед	128,7 $\pm$ 3,71	128,7 $\pm$ 5,17
Δ среднедневного САД	-1,21 $\pm$ 2,31	-0,2 $\pm$ 2,12
Среднедневное ДАД:		
исходно	76,6 $\pm$ 3,68	77,5 $\pm$ 3,92
через 4 нед	75,9 $\pm$ 3,06	76,9 $\pm$ 4,28
Δ среднедневного ДАД	-0,7 $\pm$ 2,24	-0,6 $\pm$ 2,36
Средненочное САД:		
исходно	122,5 $\pm$ 4,79	123,1 $\pm$ 4,06
через 4 нед	118,4 $\pm$ 1,99*	122,1 $\pm$ 3,61
Δ средненочного САД	-4,1 $\pm$ 2,24***	-1,0 $\pm$ 1,07
Средненочное ДАД:		
исходно	70,9 $\pm$ 2,22	71,1 $\pm$ 3,13
через 4 нед	69,8 $\pm$ 2,63	70,7 $\pm$ 2,94
Δ средненочного ДАД	-1,1 $\pm$ 3,22	-0,4 $\pm$ 4,72

Примечание. * — $p < 0,001$ по сравнению с исходными данными; ** — $p < 0,01$ между группами; ДАД — диастолическое АД.

Таблица 3. Динамика вариабельности АД на фоне 4 нед терапии

Показатели АД, мм рт. ст.	Группа	
	основная (n=30)	контрольная (n=30)
Вариабельность дневного САД:		
исходно	15,0±0,97	15,1±1,12
через 4 нед	13,5±0,75*	15,3±1,67
Δ вариабельности дневного САД	-1,5±0,39***	0,2±0,53
Вариабельность дневного ДАД:		
исходно	11,4±0,66	11,1±0,60
через 4 нед	11,2±0,72	11,1±1,24
Δ вариабельности дневного ДАД	-0,2±0,34	-0,09±1,84
Вариабельность ночного САД:		
исходно	14,9±1,01	14,7±1,78
через 4 нед	13,4±0,62	14,4±0,75
Δ вариабельности ночного САД	-1,5±0,37***	-0,3±0,59
Вариабельность ночного ДАД:		
исходно	9,9±0,77	10,1±0,71
через 4 нед	9,8±0,49	9,98±0,51
Δ вариабельности ночного ДАД	-0,1±0,36	-0,12±0,43

Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными; ** — $p < 0,01$ между группами.

По данным СМАД, исходно норму вариабельности дневного САД (< 15 мм рт. ст.) в основной группе имели 15 (50%) больных, а после лечения цитиколином — 21 (70%), в контрольной группе — 15 (50%) и 14 (46,7%) соответственно до и через 4 нед. Исходно норму вариабельности ночного САД (< 15 мм рт. ст.) в основной группе имели 15 (50%) пациентов, после же лечения цитиколином их количество достигло 23 (76,7%), в контрольной группе — 15 (50%) и 16 (53,3%) соответственно до и через 4 нед.

Исходно норму вариабельности дневного ДАД (< 14 мм рт. ст.) имели в обеих группах по 21 (70%) пациенту, через 4 нед лечения в контрольной группе количество пациентов с нормой вариабельности дневного ДАД не изменилось, а в группе цитиколина увеличилось на одного пациента (22 человека, 73,3%). Исходно норму вариабельности ночного ДАД (< 12 мм рт. ст.) имели 19 (63,3%) пациентов в обеих группах, через 4 нед — по 20 (66,7%) пациентов в обеих группах.

Следовательно, через 4 нед лечения цитиколином обнаружены достоверные изменения — снижение средненочного САД, снижение среднедневной и средненочной вариабельности САД; также увеличилось количество больных с нормальной вариабельностью среднедневного и средненочного АД.

За 4 нед лечения побочных эффектов терапии отмечено не было.

Обсуждение. АД — естественно изменяющийся показатель. У здоровых лиц физиологическая адаптация к физическим или эмоциональным стимулам, естественно, приводит к изменению АД. Вариабельность АД — это его колебания, превышающие физиологическую норму. Различают несколько видов вариабельности АД [7, 8]:

1. *Вариабельность АД в рамках визита* — это колебания клинического АД (измеряемого на плечевой артерии) при сравнении трех последовательных измерений в ходе

одного визита к врачу. Различия (вариабельность) значений АД в таком случае называют вариабельностью в рамках одного визита к врачу (within-visit variability).

2. *Суточная вариабельность АД* — это колебания АД в течение суток (отдельно в дневные и ночные часы, или, точнее, в периоды сна и бодрствования) по данным амбулаторного СМАД.

3. *Вариабельность АД «от визита к визиту», или между визитами* (visit-to-visit variability).

4. *Вариабельность АД в разные дни* (обычно 7 последовательных дней) (day-to-day).

5. *Вариабельность АД в разные недели* (weak-to-weak).

6. *Вариабельность АД в разные сезоны* (зима—весна—лето—осень).

Любой из видов вариабельности АД определяется как SD (стандартное отклонение) нескольких измерений или как коэффициент вариации (coefficient of variation — CV), вычисляемый

так: стандартное отклонение разделить на среднее значение АД [8]. Таким коэффициентом, в частности, является VIM (variation independent of mean — коэффициент вариации, не зависящий от средних значений) [8].

В последние годы вариабельность АД привлекает огромное внимание. Это обусловлено результатами исследования ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial). ASCOT является центральным исследованием, в котором выявлено влияние вариабельности АД на риск инсульта и других осложнений АГ. В программу ASCOT было включено 19 257 больных АГ [9, 10].

В октябре 2004 г. Наблюдательный комитет по безопасности рекомендовал досрочно прекратить ASCOT-BPLA, поскольку продолжение лечения атенололом в комбинации с тиазидным диуретиком увеличивало вероятность развития неблагоприятных исходов по сравнению с лечением амлодипином в комбинации с периндоприлом. Координационный комитет принял эти рекомендации, и закрытие исследования началось в декабре 2004 г., при этом средний период наблюдения составил 5,4 года. Было обнаружено значительное и достоверное ($p < 0,0001$) различие по частоте инсультов [10]. Так, на фоне лечения амлодипином с периндоприлом частота фатальных и нефатальных инсультов оказалась на 23% (относительный риск 0,77; 95% ДИ 0,66–0,89) по сравнению с терапией атенололом в комбинации с диуретиком [10]. Эти различия оказались характерными не только для всех больных в целом, но и для отдельных подгрупп — пациентов, страдающих и не страдающих сахарным диабетом, курильщиков и некурящих, больных с избыточной и с нормальной массой тела, пациентов старше и моложе 60 лет, мужчин и женщин, имеющих и не имеющих гипертрофию миокарда левого желудочка, больных с наличием сосудистых осложнений в анамнезе и без них, пациентов с сохраненной и нарушенной функцией почек, лиц, имеющих и не имеющих проявления метаболического синдрома,

т. е. полученный в ходе исследования эффект имеет системный характер и должен, по всей видимости, иметь универсальный механизм (или механизмы) объяснения [10]. В исследовании ASCOT режим лечения с применением амлодипина и периндоприла привел к выраженному снижению АД (среднее плечевое АД снизилось, по сравнению с исходным уровнем, на 27,5/17,7 мм рт. ст.). Это снижение было достоверно больше, чем в группе β -адреноблокатора и диуретика: среднее различие по САД составило 2,7 мм рт. ст., а по ДАД — 1,9 мм рт. ст. [10]. Для такого различия по плечевому САД вычисленная польза в отношении снижения риска инсульта находится в интервале от 11 до 14%. Однако в исследовании ASCOT терапия с применением амлодипина и периндоприла снизила риск инсульта на 23% по сравнению с другим активным лечением (!). Каким образом можно объяснить это практически в два раза более выраженное против ожидаемого благоприятное действие режима терапии с применением амлодипина и периндоприла на риск инсульта? Видимо, существуют еще какие-то механизмы благоприятного воздействия комбинации периндоприла и амлодипина на сердечно-сосудистый риск. Именно тогда и начали изучать роль вариабельности АД в развитии инсульта.

Было проанализировано влияние на риск инсульта и инфаркта миокарда у больных АГ трех видов вариабельности АД: вариабельности АД в рамках визита, суточной вариабельности АД и вариабельности АД между визитами [6–8] — и выявлено, что все эти виды вариабельности являются самостоятельными прогностически значимыми ФР инсульта. Следует сразу отметить, что прогностическое значение других видов вариабельности практически не изучено и требует дальнейших исследований.

Влияние суточной вариабельности АД (как САД, так и ДАД) на риск сердечно-сосудистых событий широко изучалось в 1990–2000-е годы, когда и было выявлено влияние повышенной вариабельности АД как в дневные, так и в ночные часы на риск развития инсульта при АГ [11, 12]. Однако предельно допустимые значения для заключения о повышенной вариабельности АД в течение суток в настоящее время находятся в стадии разработки. В качестве временных нормативов вариабельности (SD) для пациентов с АГ 1–2-й степени (АД 140–160/90–109 мм рт. ст.) в Российском кардиологическом научно-производственном комплексе сформированы (на основе оценки верхних пределов для нормотоников) следующие критические значения: для САД — 15/15 мм рт. ст. (день/ночь), для ДАД — 14/12 мм рт. ст. (день/ночь) [13]. Пациенты относятся к группе повышенной вариабельности при превышении хотя бы одного из четырех критических значений [13]. Показатель вариабельности АД особенно чувствителен к количеству успешных измерений за время мониторинга. В целом анализ показал, что для достаточно точного расчета всех показателей СМАД, включая вари-

бельность АД в ночные часы, необходимо не менее 56 измерений АД в течение суток [13]. На основании этого выработан критерий успешности мониторинга при анализе СМАД: при интервалах между измерениями 15 мин в дневные часы и 30 мин в ночные часы процент неудачных измерений должен быть <30 [13]. Ряд исследователей считают, что необходимо не менее двух успешных измерений в течение каждого часа мониторинга АД.

В последние годы интерес к суточной вариабельности АД опять вырос. В 2007 г. опубликована работа, в которой, среди прочих ФР, оценивали и влияние вариабельности АД в течение суток на риск развития осложнений АГ. Обнаружено, что вариабельность (SD) среднесуточного САД и ДАД, а также вариабельность средненочного САД являются независимыми предикторами развития как кардиальных, так и цереброваскулярных событий [14]. Вариабельность средненочного ДАД была независимым предиктором развития кардиальных, но не цереброваскулярных осложнений [14].

Безусловно, антигипертензивная терапия снижает не только уровень, но и вариабельность АД в течение суток. Однако это снижение вариабельности не является достаточным и многие пациенты по-прежнему имеют повышенные значения вариабельности АД в дневные и ночные часы, несмотря на антигипертензивное лечение. Так, в нашем исследовании, несмотря на проводимую комбинированную антигипертензивную терапию в течение ≥ 3 мес (до 8 мес), только половина больных имели нормальные значения вариабельности САД в дневные и ночные часы, нормальные значения вариабельности ДАД были выявлены чаще — в 70% случаев в дневное время и в 63,3% — в ночное время. Поэтому обнаруженное в настоящем исследовании снижение вариабельности на фоне лечения цитиколином является очень важным фактом для клинической практики. Механизмы данного влияния требуют дальнейшего изучения.

В исследовании ASCOT также впервые установлено, что уровень средненочного САД ≥ 122 мм рт. ст. является независимым прогностически неблагоприятным ФР развития инсульта, даже если на фоне антигипертензивной терапии у пациента удалось достичь целевого уровня АД (<140/90 мм рт. ст.) при рутинном измерении [6]. На фоне лечения цитиколином нами зафиксировано небольшое по абсолютным значениям, но тем не менее достоверное снижение ночного АД.

По-видимому, положительное влияние цитиколина на вариабельность САД и его средненочные значения могут быть обусловлены его способностью корректировать тревожные и эмоциональные нарушения у разных групп неврологических больных, в том числе у больных с дисциркуляторной энцефалопатией, перенесших ишемический инсульт или ТИА [15–17]. Безусловно, данный вопрос требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев ЕИ, Скворцова ВИ, Стаховская ЛВ. Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2007;107(8):1–11. [Gusev EI, Skvortsova VI, Stakhovskaya LV. Stroke in the Russian Federation: time for united concentrat-

- ed activities. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2007;107(8):1–11. (In Russ.)]
2. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association.

Stroke. 2011;42(2): 517–84. DOI: 10.1161/STR.0b013e3181fcb238. Epub 2010 Dec 2.

3. Чазова ИЕ, Ратова ЛГ, Бойцов СА, Небиридзе ДВ. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (рекомендации Российского медицинского общества по арте-

- риальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов). Системные гипертензии. 2010;(3):5–26. [Chazova IE, Ratova LG, Boitsov SA, Nebieridze DV. Diagnostics and treatment of arterial hypertension (recommendation of the Russian medical society about an arterial hypertension and All-Russian scientific organization of cardiologists). *Sistemnye gipertenzii*. 2010;(3):5–26. (In Russ.)]
4. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh report of the Joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289(19):2560–72. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.289.19.2560>.
5. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, et al. Health outcomes associated with various anti-hypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA*. 2003;289(19):2534–44. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.289.19.2534>.
6. Dolan E, Stanton AV, Thom S, et al.; ASCOT Investigators. Ambulatory blood pressure monitoring predicts cardiovascular events in treated hypertensive patients – an Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial substudy. *J Hypertens*. 2009;27(4):876–85. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328322cd62.
7. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al. on behalf of the ASCOT-BPLA and MRC Trial Investigators. Effects of β blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurology*. 2010;9:469–80. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70066-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70066-1).
8. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet*. 2010;375:895–905. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60308-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60308-X).
9. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. Rationale, design, methods and baseline demography of participants of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *J Hypertens*. 2001;6:1139–47. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00004872-200106000-00020>.
10. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentral randomized controlled trial. *Lancet*. 2005;366:895–906. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67185-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67185-1).
11. Fratolla A, Parati G, Guspardi C, et al. Prognostic value of 24-hour pressure variability. *J Hypertens*. 1993;11:1133–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00004872-199310000-00019>.
12. Parati G, Ulian L, Santucci C, et al. Blood pressure variability, cardiovascular risk and antihypertensive treatment. *J Hypertens*. 1995;13(Suppl 4):S27–34. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00004872-199512002-00005>.
13. Рогоза АН, Никольский ВП, Ощепкова ЕВ и др. Суточное мониторирование артериального давления при гипертензии (методические вопросы). Под ред. Г.Г. Арабидзе, О.Ю. Атькова. Москва: Издательство Российского НПК МЗ РФ; 2005. [Rogozha AN, Nikol'skii VP, Oshchepkova EV, et al. *Sutochnoe monitorirovanie arterial'nogo davleniya pri gipertonii (metodicheskie voprosy)* [Daily monitoring of arterial pressure at a hypertension. (Methodical questions)]. Arabidze GG, At'kova OYu, editors. Moscow: Izdatel'stvo Rossiiskogo NPK MZ RF; 2005.]
14. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, et al. Impact of blood pressure variability on cardiac and cerebrovascular complications in hypertension. *Am J Hypertens*. 2007;20:154–61. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjhy-per.2006.07.017>.
15. Салина ЕА, Кузнецова ЕБ, Шоломова ЕИ, Шоломов ИИ. Опыт применения препарата «Цераксон» у пациентов с хронической ишемией головного мозга. Бюллетень медицинских Интернет-конференций. 2014;4(2):119. [Salina EA, Kuznetsova EB, Sholomova EI, Sholomov II. Experience of application of the preparation «Tserakson» for patients with chronic ischemia of a brain. *Byulleten' meditsinskikh Internet-konferentsii*. 2014;4(2):119. (In Russ.)]
16. Дремков ДЮ, Гаврилова НА, Борисова ЕС, Салихов ЭИ. Эффективность нейропротективной терапии при ишемических инсультах и транзиторных ишемических атаках. Бюллетень медицинских Интернет-конференций. 2014;4(2):98–102. [Dremkov DYu, Gavrilova NA, Borisova ES, Salikhov EI. Efficiency of neuroprotective therapy at ischemic strokes and the tranzitornykh ischemic attacks. *Byulleten' meditsinskikh Internet-konferentsii*. 2014;4(2):98–102. (In Russ.)]
17. Васильевский ВВ, Волошина НП, Ткачева ТН. и др. Опыт применения препарата Цераксон® у пациентов с рассеянным склерозом прогрессирующего типа течения. Украинский медицинский журнал. 2014 янв.–февр.;1(99):55–9. [Vasilovskiy VV, Voloshyna NP, Tkacheva TN, et al. The experience of Ceraxon® application in patients with progredient course of multiple sclerosis. *Ukrainskii meditsinskii zhurnal*. 2014 Jan-Feb;1(99):55–9.]

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Шнайдер Н.А.^{1,2}, Панина Ю.С.¹, Попова Т.Е.^{1,2}

¹ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия; ²Неврологический центр эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники, Красноярск, Россия

¹660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1;

²660021, Красноярск, ул. Карла Маркса, 124

Клинический случай псевдотуморозного хронического параинфекционного лимбического энцефалита

Параинфекционный лимбический энцефалит (ПИЛЭ), ассоциированный с вирусами семейства *Herpes viridae*, — одна из форм хронического герпетического энцефалита, характеризующаяся нарушением функционирования лимбической области мозга, а также затяжным течением с частыми обострениями. Выделяют два типа течения этого заболевания: латентный аутоиммунный лимбический энцефалит (ЛЭ) с исходом в мезиальный темпоральный склероз и псевдотуморозный гранулематозный ЛЭ. Псевдотуморозный гранулематозный ЛЭ (воспалительный псевдотумор, или гранулемар) характеризуется формированием полиморфного воспалительного инфильтрата с элементами фиброза, некроза, гранулематозной реакции и миофибробластными клетками. Это медленно растущая доброкачественная псевдоопухоль, в которой плазматических клеток значительно больше, нежели воспалительных клеток.

Диагностика псевдотуморозного ЛЭ сложна и требует участия невролога, иммунолога, онколога и нейрохирурга. Перфузионная компьютерная томография, магнитно-резонансная томография и магнитно-резонансная спектроскопия доказывают полноценность термина «воспалительный псевдотумор» в связи с гистологической трудностью характеристики поражения как опухоли или воспаления. При поздней диагностике в условиях хронического течения в центральной нервной системе прогноз заболевания может быть неблагоприятным и осложняться развитием резистентной симптоматической фокальной эпилепсии, эмоционально-волевыми и когнитивными расстройствами. Дифференциальная диагностика проводится с опухолями головного мозга (астроцитарные, олигодендроглиальные, смешанные глиомы, эпендимальные, нейрональные, нейронально-глиальные, эмбриональные опухоли, менингиомы, холестеатомы, дермоидные кисты, тератомы, кисты), с другими реактивными и воспалительными процессами (лейкозные инфильтраты, системная красная волчанка, рассеянный склероз, энцефаломиелит), гипопаратиреоидизмом, болезнью Аддисона, интоксикациями витамином А, длительным приемом глюкокортикоидов и контрацептивных средств.

Авторами представлен клинический случай псевдотуморозного течения хронического ПИЛЭ у 28-летней женщины. Обсуждены сложности дифференциальной диагностики, особенности клинического течения и лечения заболевания. Воспалительный псевдотумор является показанием к оперативному лечению, но осознание того, что это ложная опухоль, может в некоторых случаях предотвратить ненужную радикальную операцию, что демонстрирует представленное клиническое наблюдение.

Ключевые слова: лимбическая система; энцефалит; герпес; воспалительный псевдотумор; эпилепсия.

Контакты: Наталья Алексеевна Шнайдер: naschnaider@yandex.ru

Для ссылки: Шнайдер НА, Панина ЮС, Попова ТЕ. Клинический случай псевдотуморозного хронического параинфекционного лимбического энцефалита. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;(3):49–54.

A clinical case of pseudotumorous chronic parainfectious limbic encephalitis

Shneider N.A.^{1,2}, Panina Yu.S.¹, Popova T.E.^{1,2}

¹Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk, Russia;

²Neurological Center of Epileptology, Neurogenetics, and Brain Research, University Clinic, Krasnoyarsk, Russia

¹1, Partisan Zheleznyak St., Krasnoyarsk 660022

²124 Karl Marx St., Krasnoyarsk 660021

Parainfectious limbic encephalitis (PILE) associated with viruses of the *Herpesviridae* family is one of the forms of chronic herpes encephalitis characterized by limbic system dysfunction and a prolonged course with frequent exacerbations. There are two types of the course of the disease: latent autoimmune limbic encephalitis (LE) progressing to mesial temporal sclerosis and pseudotumorous granulomatous LE. The latter (inflammatory pseudotumor or granuloma) is characterized by the formation of a polymorphic inflammatory infiltrate with the elements of fibrosis, necrosis, and a granulomatous reaction and by myofibroblast cells. This is a slowly growing benign pseudotumor that contains much more plasma cells than inflammatory ones.

The diagnosis of pseudotumorous LE is difficult and requires the participation of a neurologist, an immunologist, an oncologist, and a neurosurgeon. Perfusion computed tomography, magnetic resonance imaging, and magnetic resonance spectroscopy give proof to the adequacy of the term inflammatory pseudotumor because it is histologically difficult to characterize the lesion as a tumor or inflammation. When a chronic lesion in the central nervous system is lately diagnosed, the prognosis of the disease may be poor and complicated by the development of resistant symptomatic focal epilepsy and emotional, volitional, and cognitive impairments. It was differentially diagnosed from brain tumors (astrocytic, oligodendroglial, and mixed gliomas, ependymal, neuronal, neuroglial, and embryonal tumors, meningiomas, cholesteatomas, dermoid cysts, ter-

atomas, and cysts), other reactive and inflammatory processes (leukemic infiltrations, systemic lupus erythematosus, multiple sclerosis, encephalomyelitis), hypoparathyroidism, Addison's disease, vitamin A intoxication, and the long-term use of glucocorticoids and contraceptives. The authors describe a clinical case of the pseudotumorous course of chronic PILE in a 28-year-old woman. They discuss difficulties in differential diagnosis and the specific features of the clinical course and treatment of the disease. Inflammatory pseudotumor is an indication for surgery, but realizing the fact that this false tumor may avoid an unnecessary radical operation in some cases, which demonstrates the given clinical observation.

Key words: limbic system; encephalitis; herpes; inflammatory pseudotumor; epilepsy.

Contact: Natalia Alekseevna Shnaider; naschnaider@yandex.ru

For reference: Shnaider NA, Panina YuS, Popova TE. A clinical case of pseudotumorous chronic parainfectious limbic encephalitis. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;(3):49–54.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-3-49-54>

Воспалительный псевдотумор (ВПТ) — клинко-патологический синдром, имитирующий злокачественные процессы, представленный практически в каждой системе организма (дыхательной, гепатобилиарной, нервной, опорно-двигательной и др.). Поэтому врачи первичного звена здравоохранения, узкие специалисты (неврологи, нейрохирурги, онкологи, иммунологи, радиологи) должны быть хорошо знакомы с этим синдромом в рамках адекватной дифференциальной диагностики при проведении предоперационного отбора пациентов, для того чтобы избежать неоправданного оперативного вмешательства.

Впервые этот синдром был описан несколькими авторами по различным гистологическим заключениям, имитировавшим опухолевые процессы. В 1954 г. W.O. Umiker и L. Iverson ввели термин «воспалительный псевдотумор» в отношении пациентов, у которых клинические проявления воспалительного заболевания и данные инструментальных исследований позволяли предполагать злокачественный рост опухоли. В настоящее время принято считать, что ВПТ — это полиморфный воспалительный инфильтрат с элементами фиброза, некроза, гранулематозной реакции и миофибробластными клетками [1]. Гистологически ВПТ содержит клетки, связанные и с острым, и с хроническим воспалением, включая лимфоциты и плазматические клетки, миофибробласты и коллаген (волоконистая реакция). Гранулема — медленно растущая доброкачественная псевдоопухоль, в которой плазматических клеток значительно больше, нежели воспалительных клеток.

Причины возникновения ВПТ неизвестны, обсуждаются некоторые из них — травма, хирургическое вмешательство, иммуноопосредованная реакция, низкодифференцированная фибросаркома с клетками воспаления. Некоторые ВПТ были связаны с IgG4-связанной склерозирующей болезнью — системным заболеванием, при котором выявляется IgG4-положительные плазматические клетки и Т-лимфоцитарная инфильтрация в различных тканях. Это проявляется как ВПТ, аутоиммунный панкреатит, склерозирующий холангит, холецистит, сиалоаденит, забрюшинный фиброз, нефрит, интерстициальная пневмония, простатит и лимфаденопатия. IgG4-связанные ВПТ были найдены у больных с аутоиммунным панкреатитом и без него [2]. Считается также, что ВПТ возникают вследствие вовлечения в патологический процесс инфекционных агентов, включая *Mycoplasma pneumonia* и др. в ложных опухолях (псевдотуморе) легкого, актиномицеты

в псевдотуморе печени, вирус Эпштейна—Барр (ВЭБ) в псевдотуморе селезенки, микобактерий при веретеноклеточных ложных опухолях. Кроме того, провоспалительный цитокин интерлейкин 1 β (ИЛ1 β) способствует местным и системным эффектам ВПТ. Пациентов с ВПТ могут беспокоить персистирующая лихорадка, потеря массы тела, замедление роста, тромбоцитоз, железодефицитная анемия, гипергаммаглобулинемия [3].

ВПТ центральной нервной системы (ЦНС) — довольно редкая находка. Поражение ЦНС обычно происходит у детей и молодых людей, у которых продолжительное время не возникает таких симптомов, как лихорадка и потеря массы тела [1]. В головном мозге ВПТ чаще располагается в паренхиме вблизи твердой мозговой оболочки. По данным магнитно-резонансной (МР) спектроскопии, в области ВПТ повышается уровень лактата, что указывает на наличие воспаления и гипоксии. Замечено увеличение холинового пика, что говорит об увеличенном синтезе белков клеточной мембраны из-за воспалительной реакции. Перфузионная компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) и МР-спектроскопия доказывают полноценность термина ВПТ в связи с гистологической трудностью характеристики поражения как опухоли или воспаления [4]. При поздней диагностике в условиях хронического течения в ЦНС прогноз может быть неблагоприятным и осложняется развитием резистентной симптоматической фокальной эпилепсии, эмоционально-волевыми и когнитивными расстройствами.

ВПТ головы и шеи может локализоваться в области височной кости, на основании черепа и в верхнем шейном отделе позвоночника, в мягких тканях шеи, подвздошной ямке, носоглотке, парафарингеальном пространстве, крылонебной ямке, гортани и слюнных железах [5, 6].

Дифференциальная диагностика ВПТ проводится с опухолями головного мозга (астроцитарные, олигодендроглиальные, смешанные глиомы, эпендимальные, нейрональные, нейронально-глиальные, эмбриональные опухоли, менигиомы, холестеатомы, дермоидные кисты, тератомы, кисты), с другими реактивными и воспалительными процессами (лейкозные инфильтраты, системная красная волчанка, рассеянный склероз, энцефаломелит), гипопаратиреоидизмом, болезнью Аддисона, интоксикациями витамином А, длительным приемом глюкокортикоидов (ГК) и контрацептивных средств.

ГК, внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ) и хирургическая резекция — основа терапии ВПТ головы и шеи. Если оперативный доступ позволяет, то предпочтительное лечение — полная резекция. ГК в больших дозах вызывали быстрое сокращение ВПТ, но опухоли рецидивировали в 20% случаев у пациентов с ВПТ парафарингеального пространства или опухолями основания черепа. У взрослых может использоваться радиационная терапия, особенно у пациентов, которые не отвечают на терапию ГК. В последние годы накапливается опыт лечения ВПТ с использованием ВВИГ. Химиотерапия не эффективна. Важно помнить, что ВПТ нуждаются в оперативном лечении, но осознание того, что это ложная опухоль, может предотвратить ненужную радикальную операцию в некоторых случаях [1, 7], что демонстрирует наше собственное клиническое наблюдение.

Больная А., 28 лет, обратилась на прием к неврологу-эпилептологу в Неврологический центр эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого в апреле 2014 г. в сопровождении родственницы. Больная в течение 5 лет состоит на диспансерном учете у врача невролога-эпилептолога по поводу фармакорезистентной симптоматической фокальной эпилепсии.

Мать пациентки страдает хронической герпетической микст-инфекцией (латентное течение). Пациентка с дошкольного возраста больна рецидивирующим орофациальным герпесом, в возрасте 7 лет произошел дебют миоклонических и тонических судорог в правых конечностях с маршем и без марша, чаще без потери сознания, но с потерей равновесия и падением. Через 2 года присоединились вторично-генерализованные миоклоникотонико-клонические судороги, сопровождающиеся головными болями распирающего характера, свето- и звукобоязнью, опсиклосом-миоклонусом с трудностью фиксации взгляда. Отмечалась высокая частота эпилептических приступов с постиктальной спутанностью сознания. Впоследствии присоединились гипермоторные припадки с педалированием, боксированием, комплексные фокальные припадки с фонаторными и речевыми автоматизмами. Снизилась острота зрения, появились «мушки» перед глазами. Ухудшился слух, присоединился постоянный шум в ушах.

По месту жительства пациентка наблюдалась у психиатра и невролога, принимала фенобарбитал и финлепсин, что привело к учащению приступов. Пациентка переведе-



МРТ головного мозга больного Е., 32 лет, с диагнозом: симптоматическая эпилепсия с умеренными по частоте простыми фокальными сенсорными (обонятельными) и дисмнестическими приступами (псевдоабсансами), средними по частоте вторично-генерализованными тонико-клоническими приступами на фоне хронического герпетического инфильтративно-гранулематозного лимбического энцефалита, псевдотуморозное течение. На T1-взвешенном изображении слева выявлен крупный инфильтрат в височно-затылочной области левого полушария с перифокальным отеком мозговой ткани и дислокацией срединных структур вправо на 16 мм — ВПТ (собственное наблюдение авторов, апрель 2014 г.)

на на прием вальпроата натрия и ламотриджина с титрованием дозы до максимально переносимой. Не наблюдалось уменьшения приступов, но возникли серьезные нежелательные лекарственные реакции. В 2004–2005 гг. принимала бензобарбитал в суточной дозе 200 мг по назначению психиатра, но состояние прогрессирующе ухудшалось, увеличилась частота и тяжесть эпилептических приступов, появились новые виды приступов, включая гипермоторные, фонаторные и речевые, появились свето-, звукобоязнь, распирающие диффузные головные боли, головокружение, тошнота, расстройства зрения и слуха.

В 2009 г. пациентка впервые обратилась на консультацию к врачу неврологу-эпилептологу Университетской клиники Красноярск. Было выдвинуто предположение о параинфекционном генезе заболевания, однако в течение последующих 1,5 года на консультативный прием пациентка не обращалась, compliance к сотрудничеству с лечащим врачом была низкой. Повторная консультация состоялась в январе 2011 г. Частота эпилептических приступов была высокой, с тенденцией к серийному течению и

учащению в перименструальный период (катамениальные приступы). Дневник наблюдения за симптомами пациентка не вела, хотя разъяснения по ведению дневника ранее неврологом-эпилептологом были даны. Со слов матери пациентки, частота комплексных фокальных приступов вариабельная — максимум до 1–3 в неделю, чаще в ранние утренние часы (около 6 часов утра), вторично-генерализованных приступов травмирующего характера (из-за падений дома, на улице и в общественных местах) — до 4 раз в месяц. С учетом фармакорезистентности и индивидуальной непереносимости антиэпилептических препаратов (АЭП) первой и второй очереди выбора, пациентке рекомендована дополнительная терапия АЭП нового поколения — лакосамидом. Также рекомендована консультация иммунолога с оценкой результатов анализа крови на иммунный статус, антитела к нейротропным вирусам семейства *Herpes viridae* с авидностью.

По данным МРТ головного мозга, сделанной в феврале 2011 г., выявлена картина глиозно-кистозного образования левой затылочной доли, имеющего неровные контуры и деформирующего задний рог левого бокового желудочка, который расширен. Умеренно выраженный перифокальный отек. Накопления контрастного вещества не выявлено.

Следующая консультация невролога-эпилептолога была проведена через 3 мес, в марте 2011 г. Рекомендации, данные по плану диспансерного обследования и коррекции лечения в январе 2011 г., пациенткой и ее матерью выполнены не в полном объеме: пациентка не проконсультирована иммунологом, не прошла курс патогенетической (иммуномодулирующей и противовирусной терапии), не принимала рекомендованный АЭТ третьего поколения лакосамид. Однако девушка стала вести дневник наблюдения за симптомами: в январе–феврале 2011 г. зарегистрированы два вторично-генерализованных и два комплексных фокальных приступа. С начала марта 2011 г. вновь участились комплексные фокальные приступы с автоматизмами (речевыми, двигательными) и сенсорные (чувствительные, зрительные) приступы — до пяти в месяц, вторично-генерализованные приступы — до одного в месяц. В этот же период отмечено появление и нарастание выраженности полиневропатического синдрома с парестезиями на уровне дистальных отделов нижних и верхних конечностей, синдрома невралгической боли, периодически (после небольшой статической нагрузки) беспокоила тянущая боль в мышцах спины и пояснично-крестцового отдела позвоночника, а также головная боль напряжения по типу «капюшона».

В неврологическом статусе: по сравнению с первичным обращением в Университетскую клинику динамика отрицательная, в виде нарастания опсиклонус-миоклонуса, особенно при взоре влево, положительного симптома Манна–Гуревича, появление болезненности в точках выхода первой, второй и третьей ветвей тройничного нерва слева. Уровень гиперестезии на ногах со средней трети бедер с переходом в гиперпатию и дизестезию на стопах. Мышечная сила негрубо диффузно снижена до 4,5 балла, с нарастанием мышечной слабости на уровне тыльных разгибателей стоп до 4 баллов. Коленные и карпорадиальные рефлексы высокие, ахилловы — низкие. Диффузная гипотрофия мышц дистальных отделов нижних конечностей и плечевого пояса, без асимметрии, болезненность при

пальпации точек выхода затылочных нервов с обеих сторон, физиологические лордозы позвоночника сглажены, положительный симптом Кернига, мозжечковая и сенситивная статико-динамическая атаксия.

Был выставлен клинический диагноз: основной — симптоматическая параинфекционная фокальная эпилепсия с частыми простыми и комплексными фокальными соматомоторными (миоклоническими) приступами с маршем, утренними миоклоническими приступами в верхних (чаще) и нижних (реже) конечностях, комплексными психомоторными приступами с фонаторными и речевыми автоматизмами, простыми адверсивными приступами с поворотом головы вправо, простыми и комплексными сенсорными приступами, вторично-генерализованными миоклонико-тоническими приступами, вторично-генерализованными гипермоторными приступами с педалированием и боксированием, умеренными когнитивными нарушениями, прогредиентный тип течения, фармакорезистентность, труднокурабельная, некомпенсированная. Фоновое заболевание — хроническая герпетическая микст-инфекция (вирус простого герпеса 1-го типа, цитомегаловирус) высокой степени активности, нейроформа. Хронический лимбический энцефалит с крупным инфильтратом и кистой в затылочной и теменной долях левого полушария с глиозно-постгеморрагическими изменениями по периферии кисты, с ликвородинамическими кризами, глазодвигательными нарушениями (опсиклонус-миоклонус), дизартрией 1-й степени, умеренно выраженной статико-динамической атаксией смешанного типа, прогредиентный тип течения. Хроническая воспалительная демиелинизирующая вегетосенсорная полиневропатия с преимущественным поражением нижних конечностей 2-й степени тяжести, впервые выявленная.

После данных в марте 2011 г. рекомендаций по коррекции противоэпилептической терапии на контрольный осмотр в июне 2011 г. пациентка не явилась. Самостоятельно, без согласования с лечащим врачом неврологом-эпилептологом, обратилась в Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова (Санкт-Петербург), где была прооперирована в октябре 2011 г. по поводу предполагаемого диагноза «опухоль головного мозга», однако интраоперационно визуально и по данным биопсии ткани головного мозга по периферии кисты был подтвержден клинический диагноз воспалительного псевдотумора. Операция носила паллиативный характер.

По данным гистологического заключения от ноября 2011 г.: атрофия белого вещества с признаками старых кровоизлияний (гемосидероз), астроцитоз. Стенка кисты представлена грубоволокнистой соединительной тканью, глиомезодермальной перестройкой прилежащего мозгового вещества с очагами ангиоматоза паренхимы. Опухоли не выявлено.

В послеоперационном периоде отмечено резкое ухудшение состояния пациентки в виде учащения комплексных фокальных, миоклонических и вторично-генерализованных судорожных приступов с появлением тенденции к их серийному течению, что сохраняется до настоящего времени. Кроме того, отмечено обострение фоновой микст-инфекции в виде нарастания выраженности полирадикулоневрита с усилением невралгической боли, больше в области

нижних конечностей, суставных болей в крупных суставах конечностей, по ходу позвоночника, нарастание выраженности глазодвигательных нарушений, расстройств равновесия, появление персистирующей лихорадки, нарастающей по выраженности в предприступном и раннем постприступном периоде. В послеоперационном периоде пациентка продолжала принимать бензобарбитал 100 мг/сут и лакосамид 150 мг/сут. Наблюдалась неврологом по месту жительства (г. Сосновоборск). Противовирусную и иммуномодулирующую терапию не получала. На прием к неврологу-эпилептологу Университетской клиники Красноярск в 2012 г. впервые обратилась в ноябре.

МРТ головного мозга (от 2012 г.) — МР-картина кистозно-глиозно-атрофических изменений в височной и затылочной областях левого полушария, наружной заместительной гидроцефалии.

Врачом неврологом-эпилептологом рекомендована госпитализация в круглосуточный неврологический (терапевтический) стационар по месту жительства с проведением курса иммуномодулирующей, противовирусной терапии. В январе 2013 г. пациентка прошла рекомендованный курс противовирусной терапии, отмечено улучшение самочувствия в виде уменьшения выраженности миалгий, суставного синдрома, опсоклонус-миоклонуса, урежения и уменьшения тяжести эпилептических приступов. Однако стабилизация состояния пациентки была кратковременной. Через 2 нед после окончания курса противовирусной терапии состояние вновь стало ухудшаться. В марте 2013 г. — клиническая картина обострения хронической нейроинфекции с декомпенсацией эпилепсии и резким ростом числа комплексных фокальных и вторично-генерализованных тонико-клонических приступов, в том числе травмирующих (на улице), без отчетливого суточного профиля (как в дневное, так и в ночное время). Пациентка отмечала, что вновь появились парестезии на дистальных отделах верхних и нижних конечностей, несколько увеличилась выраженность насильственных движений глаз (опсоклонус-миоклонуса), появились тянущие боли и напряжение в мышцах шеи и правых конечностей (по гемитипу), появились головные боли.

Пациентка продолжала принимать бензобарбитал 100 мг/сут и лакосамид 100 мг/сут, доза которого была снижена на 50 мг в связи с развитием лакосамид-индуцированной брадикардии по данным холтеровского мониторирования ЭКГ. От замены бензобарбитала на альтернативный АЭП пациентка и ее мать воздерживались в связи с длительным приемом препарата, его удовлетворительной переносимостью и наличием нежелательных лекарственных реакций в анамнезе на противоэпилептический препарат первого поколения карбамазепин (финлепсин), а также на противоэпилептический препарат третьего поколения лакосамид.

В неврологическом статусе: по сравнению с осмотром в январе 2012 г. клинической значимости нарастания опсоклонус-миоклонуса нет. В мае—июне 2013 г. пациентка прошла повторный курс противовирусной, десенсибилизирующей терапии на дому, получала валацикловир, на фоне чего отмечала временное улучшение самочувствия в виде уменьшения выраженности опсоклонус-миоклонуса, урежения и

уменьшения тяжести эпилептических приступов по данным дневника наблюдения за симптомами. В период с июля 2013 г. прошла курс стационарного лечения на базе городской больницы г. Сосновоборска, в стационаре зарегистрировано два комплексных фокальных приступа. С августа 2013 г. вновь произошло ухудшение состояния в виде увеличения числа комплексных фокальных приступов и развития вторично-генерализованного тонико-клонического приступа 10 сентября 2013 г., в результате которого пациентка получила рвано-ушибленную рану волосистой части головы при падении.

По данным ЭЭГ, сделанной в августе 2013 г., зарегистрирован интериктальный фокус эпилептиформной активности в левой височной области с тенденцией к вторичной билатеральной синхронизации, чувствительный к условиям гипоксии.

По данным МРТ малого таза (сентябрь 2013 г.) МР-признаков патологических структурных изменений органов малого таза не выявлено. Анализ крови на паранеопластические антитела отрицательный. Паранеопластический генез лимбического энцефалита и опсоклонус-миоклонуса исключен.

В октябре—ноябре 2013 г. пациентка прошла курс иммуномодулирующей терапии ВВИГ (октагам) и противорецидивной терапии (валацикловир), что, наряду со сбалансированной политерапией АЭП (лакосамид 100 мг/сут и бензобарбитал 100 мг/сут), привело к снижению частоты комплексных психомоторных приступов с фонаторными автоматизмами и миоклониями на 50% от исходного.

Однако с февраля 2014 г. отмечено учащение приступов в 3 раза (до 15 комплексных психомоторных приступов в месяцы, а также с появлением вторично-генерализованных приступов с падениями, в том числе на улице с марта 2014 г.).

Помимо учащения приступов пациентка отмечала, что вновь усилились хаотичные движения глаз (опсоклонус-миоклонус), беспокоили выраженные постприступные головные боли, а также повышение уровня артериального давления и частоты сердечных сокращений. В настоящее время пациентка продолжает принимать АЭП (лакосамид 100 мг/сут, бензобарбитал 100 мг на ночь). Переносимость терапии удовлетворительная, нежелательных лекарственных реакций нет.

Рекомендованы повторные курсы противовирусной и иммуномодулирующей терапии в марте—апреле и октябре 2014 г. в условиях круглосуточного стационара с повторным курсом ВВИГ и валацикловира, рассмотрение вопроса о коррекции терапии по показаниям совместно с иммунологом при динамическом наблюдении пациентки.

Таким образом, псевдотуморозный гранулематозный лимбический энцефалит нуждается в комплексном подходе, своевременной диагностике и совместном ведении врачами неврологом, иммунологом, онкологом. При псевдотуморозном течении лимбического энцефалита необходима консультация нейрохирурга для проведения дифференциальной диагностики со злокачественными новообразованиями головного мозга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Azad R, Kudesia S, Arora P. Rare case of plasma cell hyperplasia (inflammatory pseudotumor) of the central nervous system. *The Internet Journal of Radiology*. 2009;11(2).
2. Allan SM, Tyrrell PJ, Rothwell NJ. Interleukin-1 and neuronal injury. *Nat Rev Immunol*. 2005;5(8):629–40. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nri1664>.
3. Шнайдер НА, Панина ЮС, Дмитренко ДВ и др. Параинфекционный лимбический энцефалит, ассоциированный с вирусами семейства Herpes viridae. Проблемы женского здоровья. 2014;(1):58–69. [Shnayder NA, Panina YuS, Dmitrenko DV, et al. Parainfectious limbic encephalitis associated Herpes viridae viruses. *Problemy zhenskogo zdorov'ya*. 2014;(1):58–69. (In Russ.)]
4. Barbetakis N, Efstathiou A, Xenikakis T, et al. An unusual cause of haemoptysis in a young male. *Int Semin Surg Oncol*. 2006;3:6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1477-7800-3-6>.
5. Narla LD, Newman B, Spottswood SS, et al. Inflammatory pseudotumor. *Radiographics*. 2003;23(3):719–29. DOI: <http://dx.doi.org/10.1148/rg.233025073>.
6. Shenoy SN, Raja A. Intracranial plasma cell granuloma. *Neurol India*. 2004;52(2):262–4.
7. Weber MA, Viehoveer A, Stieltjes B, et al. Intracerebral manifestation of an atypical monoclonal plasma cell hyperplasia depicted by MR perfusion and diffusion tensor imaging and MR spectroscopy. *Am J Roentgenol*. 2005;185(3):784–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.2214/ajr.185.3.01850784>.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Парфенов В.А., Вербицкая С.В.

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Факторы риска и профилактика инсульта при фибрилляции предсердий

Инсульт входит в тройку ведущих причин смертности среди населения и является ведущей причиной инвалидности среди людей пожилого возраста; ишемический инсульт (ИИ) составляет основную часть (70–85%) всех инсультов, поэтому его профилактика — актуальная проблема современной медицины. Среди факторов риска (ФР) возникновения инсульта большое значение имеет неклапанная фибрилляция предсердий (ФП), которая встречается у людей старше 70 лет примерно в 5–10% случаев и повышает риск развития ИИ в 3–4 раза.

В обзоре проанализированы ФР инсульта при ФП. Отмечается информативность простой в использовании шкалы CHA₂DS₂-VASc, включающей несколько ФР. Представлены данные больших рандомизированных исследований, которые показали, что новые пероральные антикоагулянты (дабигатран, ривароксабан, апиксабан) не уступают варфарину или имеют перед ним преимущество, выражающееся в более существенном снижении риска развития инсульта и уменьшении вероятности возникновения больших, особенно внутримозговых, кровоизлияний. Приведены данные об эффективности ривароксабана во вторичной профилактике инсульта. Представлен собственный опыт ведения пациентов с целью профилактики повторного кардиоэмболического инсульта.

В нашей стране значительная часть больных, перенесших ИИ или транзиторную ишемическую атаку на фоне ФП, не принимает варфарин в связи с трудностью регулярного контроля международного нормализующего отношения (МНО). Отмечено, что применение новых антикоагулянтов, прием которых, в отличие от применения варфарина, не требует контроля МНО, может увеличить число больных, находящихся на антикоагулянтной терапии, и вследствие этого снизить частоту развития инсульта при ФП.

Ключевые слова: факторы риска ишемического инсульта; шкала риска инсульта CHA₂DS₂-VASc; профилактика инсульта; варфарин; ривароксабан; дабигатран; апиксабан.

Контакты: Владимир Анатольевич Парфенов; vladimirparfenov@mail.ru

Для ссылки: Парфенов ВА, Вербицкая СВ. Факторы риска и профилактика инсульта при фибрилляции предсердий. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;(3):55–60.

The risk factors and prevention of stroke in atrial fibrillation

Parfenov V.A., Verbitskaya S.V.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Stroke is one of the top three causes of death in the population and a leading cause of disability in the elderly; ischemic stroke (IS) constitutes a major portion (70–85%) of all strokes so its prevention is a relevant problem of modern medicine. Among the risk factors (RFs) of stroke, nonvalvular atrial fibrillation (AF) is of great significance, which occurs in persons over 70 years of age in approximately 5–10% of cases and increases the risk of IS 3–4-fold.

The review analyzes RFs for stroke in AF. The CHA₂DS₂-VASc scale encompassing several RFs is noted to be informative and easy-to-use. There are data of large-scale randomized trials that show that novel oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) are as good as warfarin or offer an advantage over the latter, by more substantially decreasing the risk of stroke and reducing the likelihood of profuse bleeding, intracranial hemorrhage in particular. There is evidence for the efficacy of rivaroxaban in the secondary prevention of stroke. The authors provide their experience with patient management to prevent recurrent cardioembolic stroke.

In our country, most patients who have sustained IS or transient ischemic attack in the presence of AF do not take warfarin due to the fact that it is difficult to regularly monitor the international normalized ratio (INR). It is noted that the administration of the novel anticoagulants, which differs from that of warfarin, does not require INR monitoring and can increase the number of patients on anticoagulant therapy and therefore reduce the incidence of stroke in the presence of AF.

Key words: risk factors for ischemic stroke; CHA₂DS₂-VASc scale for stroke risk; prevention of stroke; warfarin; rivaroxaban; dabigatran; apixaban.

Contact: Vladimir Anatolyevich Parfenov; vladimirparfenov@mail.ru

For reference: Parfenov VA, Verbitskaya SV. The risk factors and prevention of stroke in atrial fibrillation. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2014;(3):55–60.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-3-55-60>

Инсульт представляет собой вторую-третью по частоте причину смертности среди населения и ведущую причину инвалидности среди людей пожилого возраста; ишемический инсульт (ИИ) составляет основную часть (70–85%) всех инсультов, поэтому его профилактика является актуальной проблемой современной медицины [1–5].

Факторы риска инсульта при фибрилляции предсердий

В настоящее время хорошо изучены многие факторы риска (ФР) развития ИИ, среди них большое значение имеет неклапанная фибрилляция предсердий (ФП), которая встречается у людей старше 70 лет примерно в 5–10% случаев и повышает риск развития ИИ в 3–4 раза [6]. При ФП происходит замедление тока крови и образование тромбов, преимущественно в ушке левого предсердия, что способно вызвать эмболию сосудов головного мозга (кардиоэмболический инсульт) и других органов.

Основные ФР ИИ представлены в табл. 1.

Таблица 1. Основные ФР первого ИИ

Неизменяемые	Изменяемые
Увеличение возраста Мужской пол Наследственная отягощенность Раса, этническая группа Низкая масса тела при рождении	АГ ФП, ишемическая болезнь и другие заболевания сердца Артериальная недостаточность сосудов нижних конечностей Курение СД Стеноз внечерепной и внутричерепной артерий Гиперхолестеринемия Ожирение Недостаточная физическая активность Злоупотребление алкоголем Гипергомоцистеинемия Гиперкоагулопатии (антифосфолипидный синдром, дефицит протеина С, дефицит протеина S, дефицит антитромбина III) Использование пероральных контрацептивов Синдром апноэ во сне Мигрень с аурой

Примечание. АГ – артериальная гипертензия, СД – сахарный диабет.

Между многими ФР существует взаимовлияние, что приводит к значительному повышению вероятности развития инсульта при их комбинации. У пациентов с неклапанной ФП риск развития ИИ возрастает с увеличением возраста, при наличии сердечной недостаточности, АГ, СД, тромба в левом предсердии, перенесенных ИИ или транзиторной ишемической атаки (ТИА) либо тромбоэмболии других органов [6].

В последние годы для оценки риска инсульта при ФП наиболее широко используется шкала CHA₂DS₂-VASc, которая включает несколько основных независимых ФР ИИ (табл. 2). Аббревиатура CHA₂DS₂-VASc происходит от первых букв англоязычных названий индивидуальных ФР инсульта; чем выше балл по шкале CHA₂DS₂-VASc, тем выше риск инсульта, и наоборот (табл. 3). В 2010 г. использование шкалы CHA₂DS₂-VASc для оценки риска ИИ при ФП было включено в рекомендации Европейского общества кардиологов [7]. Информативность шкалы CHA₂DS₂-VASc подтверждена в не-

скольких клинических исследованиях, среди которых особо следует отметить недавнее большое исследование, включившее данные по 73 538 пациентам с ФП, которые не получали антикоагулянтную терапию [8].

Антитромботическая профилактика инсульта при фибрилляции предсердий

У пациентов с ФП при высоком риске ИИ и других эмболических осложнений (системной эмболии) до последнего времени в качестве антикоагулянта рекомендовалось преимущественно применение антагониста витамина К варфарина под контролем международного нормализованного отношения (МНО) [3–5]. Метаанализ нескольких исследований показал, что у больных с неклапанной ФП относительный риск инсульта при лечении варфарином снижается на 64% в сравнении с плацебо, при лечении ацетилсалициловой кислотой (аспирином) – только на 22% [9]. В течение года лечение варфарином 1000 больных с ФП предупреждает развитие 31 ИИ, при этом большие кровоте-

чения развиваются относительно редко (в 1,3% случаев), если МНО поддерживается в терапевтическом диапазоне от 2 до 3. При лечении варфарином необходимо учитывать его взаимодействие с другими лекарствами и пищевыми продуктами, проводить регулярный контроль МНО и на этой основе корректировать его дозу.

В течение последних лет у пациентов, страдающих ФП, исследовалась эффективность новых пероральных антикоагулянтов, которые не требуют постоянного контроля МНО, как при лечении варфарином. Результаты нескольких больших рандомизированных исследований показали, что новые непрямые антикоагулянты не уступают варфарину или даже превосходят его в отношении профилактики инсульта и при этом характеризуются меньшим риском кровотечений, особенно внутричерепных.

Дабигатран этексилат (дабигатран) – прямой ингибитор тромбина – изучался в исследовании RE-LY [10]. Основная цель исследования – сравнение частоты инсульта и системной эмболии на фоне приема дабигатрана в дозе 110 или 150 мг 2 раза в сутки либо варфарина в дозе, обеспечивающей поддержание МНО на уровне от 2 до 3. В исследовании приняли участие 18 113 пациентов, из них две группы получали дабигатран в дозе 150 или 110 мг 2 раза в день, в третьей группе пациенты получали варфарин. В течение в среднем 2 лет наблюдения основные сосудистые события (инсульт, системная эмболия) реже развивались в группе пациентов, принимавших дабигатран по 150 мг 2 раза в сутки (1,11% в год), чем в группе варфарина (1,71% в год). В группе пациентов, принимавших дабигатран по 110 мг два раза в сутки, частота инсультов и эмболических событий составила 1,54% в год, что было сопоставимо с частотой событий в группе варфарина. Частота больших кровотечений в течение года на фоне терапии варфарином составила 3,36%, имела тенденцию к снижению (3,11%) в группе дабигатрана

150 мг и была достоверно ниже (2,71%) в группе дабигатрана 110 мг. Частота угрожающих жизни кровотечений в течение года составила 1,24% в группе пациентов, принимавших дабигатран 110 мг два раза в день, 1,49% в группе, получавшей дабигатран 150 мг 2 раза в день, и была достоверно выше — 1,85% — в группе варфарина. Частота геморрагического инсульта в течение года составила 0,12% в группе дабигатрана 110 мг, 0,10% в группе дабигатрана 150 мг и была достоверно выше — 0,38% — на фоне терапии варфарином.

Ривароксабан — прямой ингибитор Ха фактора свертывания крови — в дозе 20 или 15 мг/сут (у пациентов с клиренсом креатинина 30–50 мл/мин) изучался в исследовании ROCKET AF [11]. В исследование включались пациенты с ФП, имеющие умеренный и высокий риск инсульта. В исследование было включено 14 264 пациента (60% мужчин, 40% женщин, средний возраст 73 года), средняя продолжительность наблюдения составила 707 дней. Первичная конечная точка исследования — частота основных сосудистых событий (ИИ, геморрагический инсульт, системная эмболия) у пациентов, принимающих ривароксабан или варфарин. Безопасность лечения оценивали по частоте развития клинически значимых геморрагических событий.

В результате исследования установлено, что основные сосудистые события развивались с частотой 1,7% в год у пациентов, получавших ривароксабан, и 2,2% в год у больных, леченных варфарином. Клинически значимые кровоизлияния возникали с частотой 14,9% в год у принимающих ривароксабан и 14,5% в год у пациентов, получающих варфарин. В группе пациентов, принимающих ривароксабан, реже развивались внутричерепные кровоизлияния (0,5%, в группе варфарина — 0,7%; $p=0,02$) и кровоизлияния с летальным исходом (0,2%, в группе варфарина — 0,5%; $p=0,003$).

Среди пациентов, включенных в исследование ROCKET AF, более половины (52%) перенесли инсульт или ТИА. Результаты исследования показали, что в этой группе пациентов отмечается достоверно более высокая частота основных событий (инсульт, системная эмболия), чем у больных, которые до начала исследования не переносили цереброваскулярного заболевания. У пациентов, принимавших ривароксабан, частота повторного инсульта или системной эмболии достигала 2,26 на 100 пациентов в год, если они ранее перенесли инсульт или ТИА, и была более чем в два раза ниже, если до начала исследования у них не было цереброваскулярного заболевания. Эффективность применения

Таблица 2. Шкала оценки риска тромбоэмболических осложнений $CHA_2DS_2-VASc^*$ у больных с ФП

ФР	Баллы
Сердечная недостаточность/систолическая дисфункция левого желудочка	1
АГ	1
Возраст ≥ 75 лет	2
СД	1
Инсульт/ТИА/системная тромбоэмболия	2
Заболевание сосудов	1
Возраст 65–74 года	1
Женский пол	1
Максимальное значение	9

Примечание. * — риск рассчитывается на основании суммы баллов.

Таблица 3. Частота инсульта у больных с ФП в зависимости от баллов, набранных по шкале риска тромбоэмболических осложнений CHA_2DS_2-VASc

Сумма баллов по шкале CHA_2DS_2-VASc	Ожидаемая частота инсультов за год, %
0	0,2
1	1,3
2	2,2
3	3,2
4	4,0
5	6,7
6	9,8
7	9,6
8	6,7
9	15,2

ривароксабана у больных, перенесших ИИ или ТИА, не отличалась от эффективности у больных без цереброваскулярного заболевания в анамнезе и всей популяции пациентов, включенных в исследование ROCKET AF. У больных, перенесших ИИ или ТИА, применение ривароксабана не уступало по эффективности использованию варфарина.

Апиксабан — прямой ингибитор Ха фактора свертывания крови — изучался в качестве средства профилактики тромбоэмболических событий у пациентов с неклапанной ФП в исследованиях AVERROES [12] и ARISTOTLE [13].

В исследовании AVERROES [12] эффективность апиксабана и аспирина изучалась у 5599 пациентов (41% женщин и 59% мужчин, средний возраст 70 лет) с неклапанной ФП. Апиксабан применялся в дозе 5 мг 2 раза в день (в 94% случаев) или 2,5 мг 2 раза в день (в 6% случаев у пациентов, удовлетворяющих двум и более из нижеперечисленных критериев: возраст ≥ 80 лет, масса тела ≤ 60 кг, уровень креатинина

Таблица 4. Профилактика тромбоэмболических осложнений у больных с неклапанной ФП

Категория риска	Баллы по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc	Рекомендованная антитромботическая терапия
Один «крупный» ФР или два и более клинически значимых «некрупных» ФР	≥2	Антагонист витамина К или новый пероральный антикоагулянт
Один клинически значимый «некрупный» ФР	1	Антагонист витамина К или новый пероральный антикоагулянт (предпочтительно) либо аспирин 75–325 мг/сут
Нет ФР	0	Аспирин 75–325 мг в сутки или отсутствие антитромботической терапии (предпочтительно)

≥133 ммоль/л). Аспирин использовался в дозе 81–324 мг/сут. Частота инсульта или системной эмболии в группе пациентов, принимающих апиксабан, составила 1,6% в год, что было ниже, чем в группе аспирина, в которой она достигла 3,7% в год. Апиксабан был эффективнее аспирина в предотвращении тяжелого и фатального инсульта, частота которого составила 1% в группе апиксабана и 2,3% в группе аспирина. Частота клинически значимых кровотечений существенно не различалась в группах лечения и составила 1,4% в год в группе апиксабана и 1,2% в год в группе аспирина.

В исследовании ARISTOTLE [13] сравнивалась эффективность апиксабана и варфарина в профилактике инсульта или системной эмболии у 18 201 пациента (35% женщин и 65% мужчин, средний возраст 70 лет) с ФП. Апиксабан применялся в дозировках 5 или 2,5 мг (у пациентов с клиренсом креатинина 30–50 мл/мин) 2 раза в сутки, варфарин – в дозах, необходимых для достижения МНО 2,0–3,0. В среднем наблюдение за пациентами продолжалось около 2 лет. Частота инсульта или системной эмболии составила 1,27% в группе апиксабана, что было ниже, чем в группе варфарина – 1,6%. В группе апиксабана значительно снижалась частота развития геморрагического инсульта (на 49%) и в меньшей степени (на 8%) частота ИИ или неуточненного инсульта. Частота летальных исходов в группе апиксабана достигала 3,52% в год и была выше в группе варфарина – 3,94%. Частота развития серьезных кровотечений составила 2,13% в группе апиксабана и была выше – 3,09% – в группе варфарина.

На основании результатов последних исследований Европейской кардиологической ассоциацией даны рекомендации [7] по профилактике инсульта и других тромбоэмболических осложнений у больных с ФП с использованием шкалы CHA₂DS₂-VASc (табл. 4).

Как видно из данных, представленных в табл. 4, в качестве лечения пациентам, имеющим ≥2 баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc, рекомендуются пероральные антикоагулянты, при одном балле также предпочтительнее пероральные антикоагулянты. Если у пациента по шкале CHA₂DS₂-VASc 0 баллов, то следует отказаться от антитромботической терапии или использовать аспирин. Предложенный в дальнейшем Европейской кардиологической ассоциацией [14] алгоритм назначения антитромботических средств пациентам с ФП представлен на рисунке. Как видно из рисунка, при наличии ≥1 балла по шкале CHA₂DS₂-VASc рекомендуется применение антагониста витамина К варфарина или новых пероральных антикоагулянтов, в случаях очень низкого риска (0 баллов) не рекомендуется назначение не только антикоагулянтов, но даже аспирина.

Другие методы профилактики

Пациентам с ФП рекомендуется отказаться от курения и злоупотребления алкоголем (>5 стандартных доз в сутки, при этом одной стандартной дозе соответствует небольшая бутылка пива, бокал вина около 120 мл или 45 мл крепкого алкоголя) [3–5]. Отказ от злоупотребления алкоголем может уменьшить и риск возможных кровотечений, который возрастает при проведении антитромботической терапии.

Рекомендуются средняя физическая активность и рациональное питание: потребление в большом количестве фруктов и овощей, которое может снизить риск развития инсульта благодаря антиоксидантным эффектам и увеличению содержания калия в сыворотке крови.

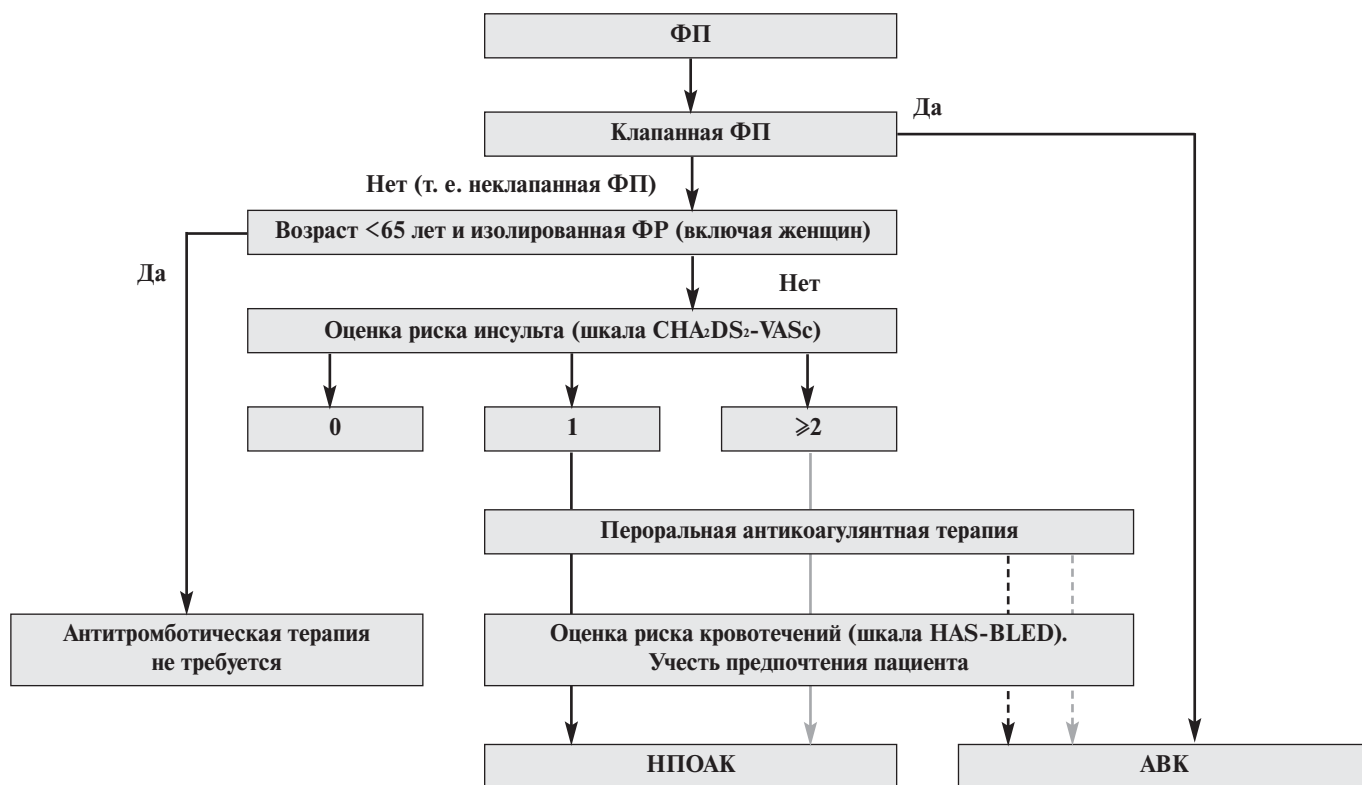
У пациентов, перенесших ИИ или ТИА, целесообразно обследование на выявление сонных апноэ, а при наличии последних рекомендуется использование устройств, обеспечивающих поддержание постоянного воздушного потока во время сна [5].

Большое значение у пациентов с ФП имеет снижение повышенного артериального давления (АД), что в большинстве случаев требует постоянного приема антигипертензивных средств. Чем значительнее снижается АД на фоне антигипертензивной терапии, тем более существенно уменьшается риск развития инсульта. У пациентов с ФП, получающих антитромботическую терапию, нормализация АД существенно снижает риск возможных кровотечений.

Назначение статинов пациентам, перенесшим ИИ или ТИА на фоне ФП, показано в тех случаях, когда имеются сочетанные ишемическая болезнь сердца, СД, высокий уровень холестерина липопротеидов низкой плотности в сыворотке крови [3–5].

Вопросы оптимизации антикоагулянтной терапии во вторичной профилактике инсульта

Применение варфарина в нашей стране в определенной степени ограничено тем, что многие пациенты, перенесшие ИИ на фоне ФП, отказываются от лечения варфарином в связи с тем, что им сложно регулярно посещать поликлинику для контроля МНО, приходится ограничивать прием некоторых пищевых продуктов и лекарственных средств [2]. Собственный опыт вторичной профилактики ИИ у 350 пациентов, перенесших инсульт, был подробно изложен нами ранее [15]. В период проведения нашего исследования новые пероральные антикоагулянты еще не использовались в клинической практике, поэтому в качестве антикоагулянта применялся варфарин. Из 77 больных, перенесших кардиоэмболический инсульт и имеющих показания к лечению ан-



Алгоритм анти тромботической терапии при ФП. НПОАК — новые пероральные антикоагулянты, АВК — антагонист витамина К

тикоагулянтами, только 21 (27%) больной принимал варфарин и достиг рекомендуемых значений МНО (от 2 до 3). Остальные пациенты (73%) отказались от приема варфарина, поэтому они принимали аспирин в дозе 75–325 мг/сут. Основные сосудистые события (инсульт, инфаркт миокарда, системная эмболия и сосудистая смерть) в группе пациентов, перенесших кардиоэмболический ИИ, достоверно чаще ($p < 0,001$) возникали в группе пациентов, принимающих аспирин, чем в группе пациентов, леченных варфарином.

В нашей стране у пациентов, перенесших ИИ или ТИА на фоне ФП, многие врачи предпочитают варфарину новые пероральные антикоагулянты вследствие их эффективности и безопасности, отсутствия взаимодействия с рядом пищевых продуктов и необходимости регулярного лабораторного контроля крови. Основным ограничением широкого применения новых пероральных антикоагулянтов может быть их более высокая стоимость, однако следует учитывать расходы на лабораторные исследования (контроль МНО) и лечение возможных геморрагических осложнений при использовании варфарина [16, 17].

Преимущество новых пероральных антикоагулянтов над варфарином существенно в тех регионах, где плохо налажен лабораторный контроль МНО при лечении варфарином [16, 17]. К сожалению, в нашей стране неврологи при ведении пациентов, перенесших ИИ или ТИА на фоне ФП, часто имеют значительные проблемы при назначении терапии варфарином из-за отсутствия налаженной работы лабораторной службы, необходимой для контроля МНО. Поэтому применение новых пероральных антикоагулянтов, лечение которыми не требует подбора дозы и регулярного лабораторного контроля, позволит неврологам более эффективно проводить вторичную

профилактику кардиоэмболического инсульта у пациентов с неклапанной ФП.

Проведенные в последние годы в нашей стране исследования показывают важную роль в профилактике повторного ишемического инсульта приверженности пациентов регулярной терапии [18]. Несомненное преимущество при лечении ривароксабаном — прием препарата всего один раз в день, что повышает приверженность пациентов длительному лечению. Как показывают результаты регистра лечения пациентов с ФП в Дрездене (Германия), применение ривароксабана сопровождается более высокой приверженностью лечению, чем прием варфарина и других новых пероральных антикоагулянтов [19].

Большое значение в определении эффективности и безопасности новых пероральных антикоагулянтов будут иметь результаты длительного наблюдения за лечением пациентов в реальной клинической практике. В исследовании XANTUS, проводимое преимущественно в Западной Европе, планируется включить около 6000 пациентов с ФП, которые будут получать ривароксабан (ксарелто) с целью профилактики инсульта [20]. Планируется осуществлять наблюдение пациентов в течение года; первый пациент в это исследование включен в июне 2012 г. Аналогичные исследования в настоящее время проводятся в Восточной Европе, Латинской Америке, Африке и на Ближнем Востоке (XANTUS-EL XANAP). Результаты этих исследований позволят получить важные данные об эффективности и безопасности ривароксабана в реальной клинической практике.

Таким образом, в настоящее время хорошо изучены основные ФР развития ИИ, среди которых одно из ведущих значений имеет неклапанная ФП. У пациентов с ФП, имеющих один или несколько ФР инсульта по шкале CHA₂DS₂-

VASc, рекомендуется использовать варфарин или новые пероральные антикоагулянты (дабигатран, ривароксабан, апиксабан). В нашей стране значительная часть больных, перенесших ИИ или ТИА на фоне ФП, не принимает варфарин в связи с трудностью регулярного контроля МНО.

Внедрение в неврологическую практику новых антикоагулянтов, прием которых не требует контроля МНО, может увеличить число больных, находящихся на антикоагулянтной терапии, и вследствие этого снизить частоту кардиоэмболического инсульта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Суслина ЗА, Фоякин АВ, Гераскина ЛА и др. Практическая кардионеврология. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2010. 304 с. [Suslina ZA, Fonyakin AV, Geraskina LA, et al. *Prakticheskaya kardionevrologiya* [Practical cardioneurology]. Moscow: IMA-PRESS; 2010. 304 p.]
2. Парфенов ВА, Хасанова ДР. Ишемический инсульт. Москва: МИА; 2012. 288 с. [Parfenov VA, Khasanova DR. *Ishemicheskii insult* [Ischemic stroke]. Moscow: MIA; 2012. 288 p.]
3. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. *Cerebrovasc Dis.* 2008;25(5):457–507. DOI: 10.1159/000131083. Epub 2008 May 6.
4. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2011;42(1):227–76. DOI: 10.1161/STR.0b013e3181f7d043. Epub 2010 Oct 21.
5. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2014;45(7):2160–236. DOI: 10.1161/STR.0000000000000024. Epub 2014 May 1.
6. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology.* 2007;69(6):546–54.
7. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2010;31(19):2369–429. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq278. Epub 2010 Aug 29.
8. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ.* 2011;342:d124. DOI: 10.1136/bmj.d124.
9. Hart RG, Pearce LA, Aguilar M. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146:857–67.
10. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139–51.
11. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:883–91.
12. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;364:806–17.
13. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:981–92.
14. Camm AJ, Lip GY, de Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2012;33:2719–47.
15. Вербицкая СВ, Парфенов ВА. Вторичная профилактика инсульта в амбулаторных условиях. *Неврологический журнал.* 2011;16(1):42–6. [Verbitskaya SV, Parfenov VA. The secondary prevention of stroke in outpatient conditions. *Neurologicheskii zhurnal.* 2011;16(1):42–6. (In Russ.)]
16. Mani H, Lindhoff-Last E. New oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a review of pharmacokinetics, safety, efficacy, quality of life, and cost effectiveness. *Drug Des Devel Ther.* 2014;8:789–98. DOI: 10.2147/DDDT.S45644.
17. Harris K, Mant J. Potential impact of new oral anticoagulants on the management of atrial fibrillation-related stroke in primary care. *Int J Clin Pract.* 2013;67:647–55.
18. Шандалин ВА, Фоякин АВ, Гераскина ЛА. Вторичная профилактика ишемического инсульта: от рекомендаций — к реальной клинической практике. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2012;(2):35–41. [Shandalin VA, Fonyakin AV, Geraskina LA. Secondary prevention of ischemic stroke: from recommendations to real clinical practice. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2012;(2):35–41. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2012-379>.
19. Beyer-Westendorf J. Updated results of the prospective NOAC registry. Available from: <https://ash.confex.com/ash/2012/webprogram/Paper49970.html>
20. Camm AJ, Amarencio P, Haas S, et al. XANTUS: rationale and design of a noninterventional study of rivaroxaban for the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. *Vasc Health Risk Manag.* 2014 Jul 17;10:425–34. DOI: 10.2147/VHRM.S63298.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Шамалов Н.А.^{1,2}, Анисимов К.В.¹, Кустова М.А.², Толмачев А.П.²¹НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта и²Кафедра фундаментальной и клинической неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия^{1,2}117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Факторы, влияющие на эффективность и безопасность системного тромболизиса у пациентов с ишемическим инсультом

Системный тромболизис с использованием рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (rt-PA) является наиболее эффективным и безопасным методом терапии при ишемическом инсульте (ИИ) в первые 4,5 ч от начала развития заболевания. На безопасность и эффективность (или отсутствие таковой) реперфузионной терапии у больных с ИИ могут оказывать влияние множество факторов, связанных со временем начала ее проведения, возрастом больного, наличием и размером области мозга с потенциально обратимыми изменениями, локализацией очага поражения мозга, особенностями системной и локальной гемодинамики, степенью повреждения гематоэнцефалического барьера. Геморрагическая трансформация очага поражения головного мозга при ИИ является серьезным осложнением тромболитической терапии (ТЛТ). Анализ и выявление предикторов геморрагических осложнений, проведение ТЛТ с учетом клинко-патогенетических особенностей заболевания, локализации очага поражения и степени выраженности ранних нейровизуализационных признаков, данных дополнительных методов исследования будут способствовать более безопасному и эффективному применению данного метода лечения у пациентов с ИИ.

Ключевые слова: ишемический инсульт; тромболитическая терапия.

Контакты: Николай Анатольевич Шамалов; shamalovn@gmail.com

Для ссылки: Шамалов НА, Анисимов КВ, Кустова МА, Толмачев АП. Факторы, влияющие на эффективность и безопасность системного тромболизиса у пациентов с ишемическим инсультом. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;(3):61–68.

Factors influencing the efficiency and safety of systemic thrombolysis in patients with ischemic stroke

Shamalov N.A.^{1,2}, Anisimov K.V.¹, Kustova M.A.², Tolmachev A.P.²

¹Research Institute of Cerebrovascular Pathology and Stroke and

²Department of Fundamental and Clinical Neurology and Neurosurgery, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

^{1,2}1, Ostrovityanov St., Moscow 117997

Systemic thrombolysis using recombinant tissue plasminogen activator is the most effective and safe therapy option for ischemic stroke (IS) in the first 4.5 hours after onset of the disease. The safety and efficiency (or inefficiency) of perfusion therapy in patients with IS may be affected by a multitude of factors associated with the time of the therapy, patient age, the presence and size of a brain region with potentially reversible changes, the location of a cerebral lesion region, the specific features of systemic and local hemodynamics, and the degree of blood-brain barrier impairment. The hemorrhagic transformation of a brain lesion focus in IS is a serious complication of thrombolytic therapy (TT). The analysis and detection of predictors for hemorrhagic complications, TT in terms of the clinical and pathogenetic features of the disease, the location of a lesion focus and the degree of early neuroimaging signs, and data of additional studies will contribute to the safer and more effective use of this treatment in patients with IS.

Key words: ischemic stroke; thrombolytic therapy.

Contact: Nikolai Anatolyevich Shamalov; shamalovn@gmail.com

For reference: Shamalov NA, Anisimov KV, Kustova MA, Tolmachev AP. Factors influencing the efficiency and safety of systemic thrombolysis in patients with ischemic stroke. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;(3):61–68.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-3-61-68>

Системная тромболитическая терапия (ТЛТ) с использованием рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (rt-PA, алтеплаза) является наиболее эффективным и безопасным методом реперфузионной терапии при ишемическом инсульте (ИИ) в первые 4,5 ч от начала развития заболевания [1, 2].

История создания фибринолитических препаратов берет свое начало с 30-х годов XX в., когда W. Tillet и R.L. Garner была установлена способность гемолитического стрептококка продуцировать фибринолитическое веществ-

во, названное ими стрептококковым фибринолизинном [3]. Стрептокиназа была первым препаратом, который начали применять в клинической практике для лизиса фибрина [4], и в настоящее время препарат по-прежнему используется для лечения инфаркта миокарда, несмотря на разработку новых, более эффективных тромболитиков.

Проведение ТЛТ у больных с ИИ стало возможным благодаря внедрению в клиническую практику метода компьютерной томографии (КТ) что позволило достоверно диагностировать характер инсульта [5–7], хотя отдельные со-

общения о введении пациентам таких фибринолитиков, как стрептокиназа и урокиназа, только на основании клинической картины ИИ отмечались и раньше [8, 9].

Первым тромболитиком, безопасность и эффективность которого изучались в рандомизированных контролируемых исследованиях при ИИ, была стрептокиназа. Исследования (MAST-I, MAST-E, AST), в которых для проведения тромболитизиса использовался данный препарат, были остановлены досрочно по этическим соображениям из-за высокой частоты развития симптомных геморрагических трансформаций (СГТ) [10–12].

Алтеплаза быстро выводится из циркулирующей плазмы, скорость этого процесса составляет 380–570 мл/мин [13]. Изучена фармакокинетика алтеплазы у здоровых добровольцев, а также у пациентов с инфарктом миокарда [14]. Данные исследования показывают, что препарат быстро выводится из плазмы, начальный период полувыведения составляет <5 мин (аналогично естественному тканевому активатору плазминогена). Доза алтеплазы, в настоящее время используемая для лечения ИИ, была подобрана в ходе двух открытых исследований безопасности препарата с определением оптимальной дозировки [15, 16].

Исследование NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) было первым многоцентровым рандомизированным плацебоконтролируемым исследованием, доказавшим безопасность и эффективность системной ТЛТ при помощи rt-PA в первые 3 ч от начала развития заболевания [17]. В последующих рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях ECASS I (European Cooperative Stroke Study) [18] и ECASS II [19] оценивались безопасность и эффективность применения rt-PA в разных дозах (ECASS I – 1,1 мг/кг; ECASS II – 0,9 мг/кг) в период до 6 ч от начала развития инсульта. Результаты исследований ECASS I и ECASS II, касающиеся безопасности применения rt-PA, были сопоставимы с данными, полученными в исследовании NINDS, однако в отношении эффективности не было выявлено достоверных различий между основной группой и группой плацебо. Две части исследования ATLANTIS (A и B) проводились с целью оценки безопасности и эффективности применения rt-PA в дозе 0,9 мг/кг в срок до 5 ч от начала развития заболевания. При этом не было выявлено существенного положительного эффекта rt-PA по сравнению с плацебо [20].

В исследовании ECASS III [21] были продемонстрированы безопасность и эффективность системного тромболитизиса в пределах 4,5 ч от начала развития симптоматики, что привело к пересмотру Европейских и Американских рекомендаций по лечению ИИ с увеличением продолжительности терапевтического окна при проведении системного тромболитизиса до 4,5 ч [1, 2]. В Российской Федерации соответствующие изменения в инструкции к препарату алтеплазе были внесены 25.05.2011 г., согласно им выполнение системной ТЛТ стало возможно в первые 4,5 ч от начала развития заболевания.

В исследовании IST III – наиболее крупном из проводившихся при инсульте с использованием ТЛТ [22] – оценивались безопасность и эффективность системной ТЛТ при помощи rt-PA при ИИ в первые 6 ч от начала развития заболевания. Результаты исследования также признаны нейтральными, поскольку не была достигнута первичная конечная точка – преобладание лиц с хорошим восстановлением нарушенных функций по Оксфордской шкале в

группе больных, получавших ТЛТ. Таким образом, в настоящее время положительная доказательная база применения алтеплазы у пациентов с ИИ представлена результатами двух крупных исследований – NINDS и ECASS III.

Имеющиеся данные о нейротоксичности rt-PA [23, 24] постоянно потенцируют исследования по поиску и изучению других фибринолитических препаратов, обладающих лучшим профилем безопасности в данном отношении. Изучение одного из таких фибринолитиков (десмотеплазы) проводилось в исследованиях DEDAS [25], DIAS I [26] и DIAS II [27]. Десмотеплаза представляет собой полученный из слюны летучих мышей (*Desmodus rotundus*) препарат, более фибриноспецифичный и менее нейротоксичный по сравнению с rt-PA [28, 29]. В настоящее время продолжают три исследования III фазы с применением десмотеплазы: DIAS 3, DIAS 4 и DIAS-J, в которые пациентов включают спустя 3 ч от начала развития инсульта на основе выявления области диффузионно-перфузионного несоответствия при исследовании с использованием магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Возможными вариантами клинического течения и исходов заболевания при проведении реперфузионной терапии являются: регресс неврологического дефицита при достижении реканализации и реперфузии, отсутствие каких-либо изменений (вследствие отсутствия реканализации и/или развития необратимого повреждения вещества мозга в очаге), а также клиническое ухудшение, связанное с развитием осложнений, прежде всего геморрагических, реокклюзии или реэмболии, или нарастанием отека головного мозга в случае незначительного эффекта ТЛТ. Таким образом, на безопасность и клиническую эффективность (или отсутствие таковой) реперфузионной терапии у больных с ИИ могут оказывать влияние множество факторов, связанных со временем начала ее проведения, наличием и размером области мозга с потенциально обратимыми изменениями, особенностями системной и локальной гемодинамики, факторами гемостаза, индивидуальной чувствительностью вещества головного мозга к ишемии, степенью повреждения гематоэнцефалического барьера.

Одним из ключевых факторов, прямо ассоциированных с эффективностью и безопасностью лечения больных с инсультом, является продолжительность периода, прошедшего от дебюта заболевания до начала терапии. В определенной мере это относится к реперфузии как к методу с весьма узким терапевтическим окном. Концепция «время есть мозг», сформулированная в 90-е годы XX столетия, когда произошел существенный скачок в развитии фундаментальных нейронаук, базируется на отсроченности необратимых изменений в веществе мозга при развитии фокальной ишемии. Ключевым фактором, определяющим эффективность патогенетически обоснованной терапии при инсульте, является как можно более раннее ее начало.

Зависимость эффективности и безопасности ТЛТ от фактора времени была продемонстрирована в ряде крупных исследований [17–20]. При объединенном анализе исследований NINDS, ECASS I и II, ATLANTIS, включившем данные о 2775 больных, было показано, что отношение шансов (ОШ) благоприятного исхода заболевания при начале тромболитизиса в первые 90 мин инсульта равнялось 2,81 (95% доверительный интервал – ДИ – 1,75–4,5), тогда как в случае введения алтеплазы в период от 90 до 180 мин – 1,55 (95%

ДИ 1,12–2,15). При дальнейшем увеличении промежутка времени от начала заболевания до проведения терапии показатель ОШ значительно снижался: 1,40 (95% ДИ 1,05–1,85) при начале ТЛТ в период от 181 до 270 мин и 1,15 (95% ДИ 0,90–1,47) в случае введения rt-PA через 271–360 мин [30].

Таким образом, фактор времени является наиболее очевидным и важным условием, влияющим на исход заболевания при проведении ТЛТ [31]. Во всех рекомендациях по лечению больных с инсультом подчеркивается чрезвычайная значимость сокращения всех задержек начала ТЛТ [1, 2].

Существуют также определенные возрастные ограничения при проведении ТЛТ. Согласно инструкции к препарату алтеплазе и рекомендациям Европейской инсультной организации существуют определенные возрастные ограничения для применения данного препарата — его использование не показано больным с инсультом младше 18 лет, а у лиц старше 80 лет проводить ТЛТ следует с особой осторожностью [1].

Если мировой опыт применения rt-PA у детей и подростков с ИИ ограничен и насчитывает несколько описаний серий случаев [32], то тромболизис у пациентов старшей возрастной группы (≥ 80 лет) является в настоящее время рутинной практикой как в США, так и в ряде европейских клиник [33, 34]. Большинство исследователей сходятся во мнении, что проведение ТЛТ у лиц старше 80 лет не ассоциировано с увеличением числа осложнений, таких как геморрагическая трансформация очага поражения головного мозга, и, следовательно, не приводит к росту летальности [33]. Однако в целом в данной возрастной группе наблюдаются более высокие показатели летальности и инвалидизации по сравнению с пациентами до 80 лет, поскольку возраст является независимым фактором увеличения летальности при инсульте [35].

В работе F. Mateen и соавт. [34] были отдельно проанализированы результаты ТЛТ у пациентов в возрастных группах от 80 до 89 лет и от 90 до 99 лет на основании канадского регистра ТЛТ. Обе группы больных характеризовались преобладанием лиц женского пола (61% в группе 80–89 лет и 77% в группе 90–99 лет) и исходно высокой степенью тяжести инсульта (>15 баллов по шкале инсульта NIH у 52 и 58% соответственно.) Полученные результаты показали, что в обеих группах отмечалась схожая частота СГТ (4 и 7% соответственно), 3-месячной летальности (33 и 52% соответственно) и хорошей степени функционального восстановления нарушенных неврологических функций (26 и 30% соответственно). Таким образом, проведение тромболизиса как у восьмидесятилетних, так и у девяностолетних пациентов с инсультом характеризуется близкими по значению показателями безопасности и эффективности.

Тем не менее, несмотря на казалось бы убедительные и многочисленные данные о безопасности ТЛТ у лиц старше 80 лет, в Кокрановском метаанализе системного тромболизиса от 2010 г., включившем 7152 больных инсультом из 26 рандомизированных контролируемых исследований, было показано, что в настоящее время недостаточно убедительных данных для увеличения верхней возрастной границы при выполнении ТЛТ [36]. Данный результат был связан с весьма небольшим числом пациентов старше 80 лет (приблизительно 1%), включенных в метаанализ.

Безопасность и эффективность ТЛТ у больных молодого возраста (<45 лет) с инсультом была отдельно проанализирована в ряде исследований [37, 38]. Действительно,

результаты данного метода лечения у молодых пациентов представляют особый интерес вследствие иного соотношения факторов риска и патогенетических вариантов ишемического инсульта в этой возрастной группе по сравнению с больными старше 45 лет.

В подгрупповом анализе результатов регистра SITS-MOST было показано, что у больных молодого возраста после проведенной ТЛТ наблюдается более благоприятный исход заболевания с низкой частотой СГТ [37]. В исследовании J. Putaala и соавт. [38] также были продемонстрированы лучшая степень функционального восстановления нарушенных неврологических функций у лиц до 45 лет (40% по сравнению с 22% в группе больных старше 45 лет); частота геморрагической трансформации значимо не различалась при сравнении данных групп. Таким образом, результаты вышеупомянутых исследований свидетельствуют о том, что метод ТЛТ эффективен и безопасен независимо от возрастной группы, хотя в целом с увеличением возраста отмечаются большее число функционально неблагоприятных исходов и рост летальности.

Немаловажным фактором, влияющим на эффективность и безопасность ТЛТ при инсульте, является половая принадлежность пациента. В многотысячных когортных исследованиях были получены различные данные о влиянии на исход заболевания гендерных различий в целом: в некоторых исследованиях лучшее функциональное восстановление и более низкая летальность отмечались у женщин [39], в других — у мужчин [40]. Во многих исследованиях эффективности ТЛТ в зависимости от пола больного были выявлены лучшие исходы заболевания у женщин, это касалось меньшей частоты развития у них СГТ [41], более частой реканализации пораженного сосуда [42]. Подобная закономерность была также подтверждена в систематическом обзоре рандомизированных исследований [43], в котором были представлены данные о большей эффективности алтеплазы у женщин. Однако в двух работах [44, 45] не было выявлено каких-либо различий между группами мужчин и женщин в отношении эффективности ТЛТ — в обеих группах отмечались одинаковые уровни летальности, СГТ и благоприятного исхода.

Геморрагические трансформации (ГТ) очага поражения головного мозга при ИИ являются серьезным осложнением, особенно при проведении ТЛТ. M. Pessin и соавт. [46] впервые предложили ввести различия между геморрагическим инфарктом и паренхиматозными гематомами, основываясь на данных КТ.

Исследования с использованием КТ и МРТ позволили установить, что ГТ по типу петехиальных кровоизлияний происходят у 15–45% пациентов [47], а с образованием симптомной паренхиматозной гематомы — у 5% пациентов [48].

В исследовании NINDS были четко сформулированы различия между типами ГТ. Геморрагический инфаркт определялся как зона гиподенсивности с гиперденсивными точечными включениями с нечеткими контурами в пределах зоны ишемии. Паренхиматозные гематомы определялись как типичные гомогенные гиперденсивные образования с четкими контурами с наличием масс-эффекта или без него [49]. Исследовательская группа ECASS внесла свои поправки в классификацию ГТ [50]. Было предложено различать геморрагический инфаркт (ГИ) 1-го и 2-го типа, а также паренхиматозные гематомы 1-го и 2-го типа. ГИ опреде-

ляли как петехиальное пропитывание зоны ишемического повреждения без объемного эффекта. В свою очередь ГИ 1-го типа определялся как небольшие петехии в области ишемии, ГИ 2-го типа — как сливающиеся петехиальные кровоизлияния в зоне ишемии. Паренхиматозные гематомы были определены как кровоизлияния с масс-эффектом. Гематомы 1-го и 2-го типа определяли как гематомы, занимающие <30% от объема ишемии с незначительным масс-эффектом и >30% от объема ишемии со значительным масс-эффектом соответственно. В отдельную группу были выделены геморагии (мультифокальные или единичные) на удалении от очага ишемического повреждения. В исследовании NINDS данное осложнение наблюдалось у 1,3% пациентов, в исследованиях ECASS I и ECASS II гематомы на удалении от очага ишемии встречались у 23 (3,7%) из 620 и у 16 (2,0%) из 800 пациентов соответственно.

В исследовании С.А. Molina и соавт. [51], включившем 32 пациента, было показано, что ГТ по типу ГИ 1-го и 2-го типа является маркером ранней успешной реканализации и хорошего исхода. В данном исследовании неврологическое улучшение значительно чаще ($p < 0,001$) наблюдалось у пациентов с ГТ по типу ГИ 1-го и 2-го типа (88%) по сравнению с теми больными, у которых ГТ не наблюдалось (39%). Объем инфаркта был значительно меньше ($p < 0,031$) у пациентов с ГИ 1-го и 2-го типа ($51,4 \pm 42 \text{ см}^3$) по сравнению с теми пациентами, у которых развилась ГТ по типу паренхиматозной гематомы 1-го или 2-го типа ($83,8 \pm 48 \text{ см}^3$), и теми, у кого ГТ вообще не наблюдалось ($98,4 \pm 84 \text{ см}^3$; $p = 0,021$). Балл по модифицированной шкале Рэнкина к концу 3-го месяца был значительно ниже у пациентов с ГТ по типу ГИ (1-го и 2-го типа) по сравнению с теми пациентами, у которых развилась ГТ по типу паренхиматозной гематомы 1-го или 2-го типа ($1,9 \pm 1,1$ против $4,6 \pm 1,2$; $p < 0,001$), и с теми, у кого ГТ не наблюдалось ($1,9 \pm 1,1$ против $3,5 \pm 2,0$; $p = 0,009$).

Любые факторы, приводящие к повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера, могут быть причиной возникновения ГТ при проведении ТЛТ. В исследовании Т. Neumann-Haefelin и соавт. [52] оценивалось влияние степени выраженности лейкоареоза на развитие ГТ при проведении ТЛТ пациентам с ИИ. Симптомные внутричерепные кровоизлияния значительно чаще встречались у пациентов с 2 или 3 баллами по шкале лейкоареоза Fazekas — у 12 (10,5%) из 114 пациентов, по сравнению с пациентами с незначительным лейкоареозом — у 13 (3,8%) из 335 (ОШ 2,9; 95% ДИ 1,29–6,59; $p = 0,015$). Логистический регрессионный анализ показал, что лейкоареоз является независимым прогностическим фактором развития СГТ при проведении ТЛТ у пациентов с ИИ.

Ранние признаки ишемии на КТ головного мозга (гиподенсивные изменения вещества мозга, утрата контраста между серым и белым веществом в области конвекситальной коры и признаки набухания вещества головного мозга — сглаженность борозд и компрессия желудочков мозга) также ассоциировались с увеличением риска развития симптомных внутричерепных кровоизлияний при ТЛТ [53, 54].

Объем гиподенсивных изменений вещества головного мозга является ведущим фактором риска развития симптомных внутричерепных кровоизлияний при проведении ТЛТ пациентам с ИИ. Для оценки объема ишемического повреждения рекомендуется использование критериев ASPECTS (Alberta Stroke Programme Early CT Score) [55]. ASPECTS яв-

ляется 10-балльной топографической КТ-шкалой, применяемой у пациентов с ИИ в бассейне средней мозговой артерии (СМА). Территория кровоснабжения СМА на двух аксиальных срезах (один на уровне таламуса и базальных ганглиев, другой — ростральнее сразу над базальными ганглиями) делится на 10 участков (см. рисунок). При отсутствии изменений значение шкалы составляет 10 баллов. За каждый участок, имеющий признаки ранних ишемических изменений, вычитается один балл. Значение 0 баллов означает диффузное поражение всей территории кровоснабжения СМА. Было показано, что низкий балл по шкале ASPECTS (<7) ассоциировался с повышением риска развития симптомных внутричерепных кровоизлияний [56].

Проведение ТЛТ у пациентов с ишемическим инсультом в вертебробазилярной системе (ВБС) имеет существенные особенности [57–59]. Одним из наиболее обсуждаемых вопросов, принципиально влияющих на тактику реперфузии в зависимости от пораженного бассейна, является продолжительность терапевтического окна, в течение которого ТЛТ безопасна и целесообразна. Существует целый ряд особенностей структур ствола и мозжечка, а также их кровоснабжения, определяющих нюансы проведения реперфузионной терапии у больных с ИИ в ВБС.

Несмотря на большое количество описаний серий случаев проведения реперфузионной терапии у больных с поражением сосудов ВБС, преимущественно основной артерии, к настоящему времени не было проведено ни одного крупного рандомизированного исследования с оценкой безопасности и эффективности ТЛТ в зависимости от пораженного бассейна.

Первый опыт применения селективной ТЛТ при окклюзии основной артерии описан в работе W. Nаске и соавт. [60]. За период с 1983 по 1986 г. авторами было включено в исследование 43 пациента с окклюзией основной артерии, верифицированной с помощью рентгеноконтрастной ангиографии. Всем пациентам проводилась внутриартериальная ТЛТ урокиназой или стрептокиназой. В 44% случаев была достигнута реканализация основной артерии, летальность в этой группе составила 32%, а в группе без реканализации — 100%. Несмотря на применение высоких доз препаратов, показавших большое число СГТ при ИИ в каротидной системе, доля ГТ при ТЛТ в данном исследовании составила всего 9,3% (4 пациента, 3 из которых получали пролонгированную инфузию урокиназы в течение 11–24 ч).

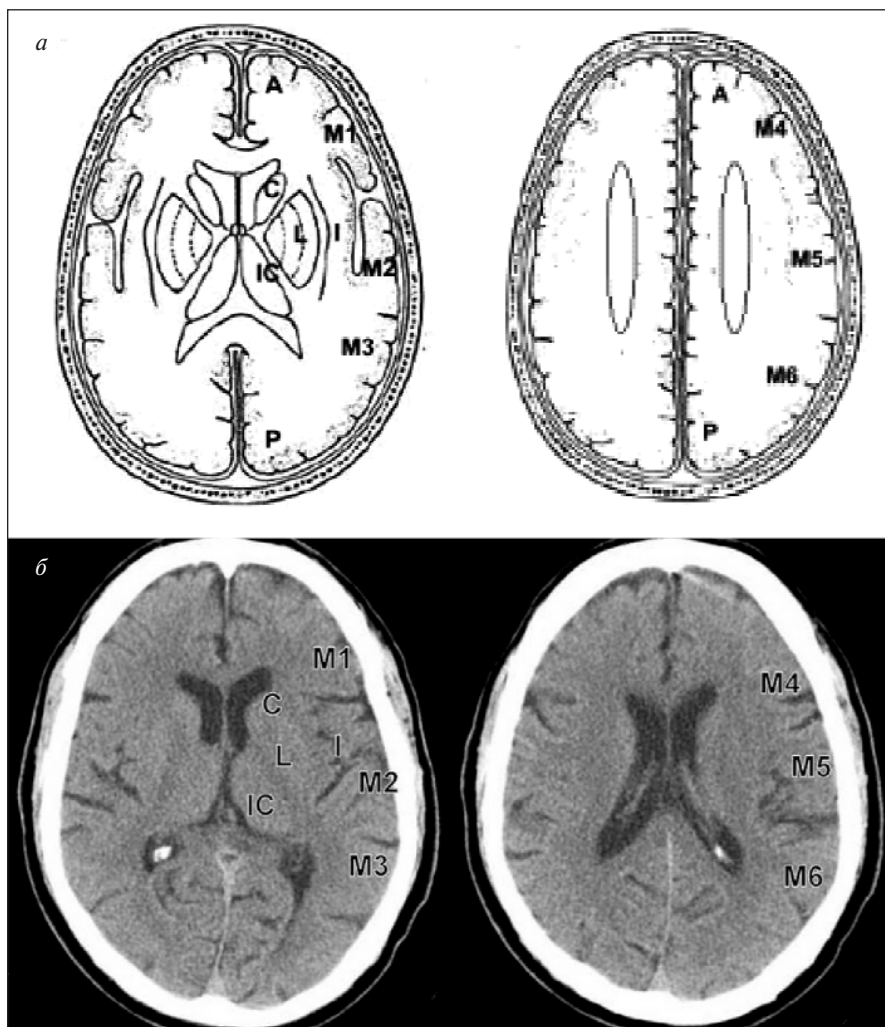
В исследовании Т. Brandt и соавт. [61] приведены результаты лечения 51 пациента с ИИ в ВБС вследствие окклюзии основной артерии, которым в первые 48 ч заболевания проводилась селективная ТЛТ при помощи урокиназы, а также системно применялся rt-PA. Реканализация основной артерии была достигнута в 51% случаев (26 из 51), летальность в этой группе составила 46% против 92% в группе контроля. Частота реканализации была ниже при атеротромботическом патогенетическом варианте и у пожилых пациентов. Кроме того, такие факторы, как выраженная очаговая симптоматика (тетраплегия или кома), атеротромботический подтип инсульта, окклюзия проксимального отдела основной артерии и плохой коллатеральный кровоток, ассоциировались с высоким процентом летальности. Наилучшие исходы после ТЛТ были получены у пациентов с небольшим участком окклюзии основной артерии, эмболическим характером поражения и хорошим коллатеральным

кровотоком. ГТ очага поражения головного мозга, носившая асимптомный характер, отмечалась только у 3 (5,8%) пациентов.

Вопрос о выборе тактики проведения реперфузионной терапии при поражении основной артерии (системный тромболизис или эндоваскулярные вмешательства) до сих пор остается открытым. Рандомизированных исследований, в которых сравнивалась бы эффективность системного и селективного тромболизиса при окклюзии основной артерии, проведено еще не было.

Наиболее крупным в настоящее время проспективным исследованием, в котором сравниваются различные схемы реперфузии при поражении основной артерии, является регистр BASICS (The Basilar Artery International Cooperation Study) [62]. В его рамках проводилось сравнение трех вариантов терапии: антитромбоцитарной и антикоагулянтной, системной и внутриартериальной ТЛТ, тромбоэмболизмом и стентирования в различных комбинациях. Из 592 пациентов, включенных в исследование, у 402 (68%) наблюдался плохой исход (4–5 баллов по модифицированной шкале Рэнкина или смерть). Было выявлено, что у пациентов с симптоматикой легкой и средней тяжести в случае терапии антитромбоцитарными препаратами и антикоагулянтами риск неблагоприятного исхода приблизительно такой же, как у пациентов с системной ТЛТ и внутриартериальной терапией. В то же время у пациентов с тяжелым инсультом риск неблагоприятного исхода был ниже при применении реперфузионной терапии по сравнению с антитромбоцитарными препаратами и антикоагулянтами. При этом достоверных различий в исходах между разными вариантами реперфузионной терапии показано не было.

Таким образом, учитывая отсутствие значимых различий в исходах при проведении системной и селективной ТЛТ у пациентов с окклюзией основной артерии, актуальным является вопрос о целесообразности увеличения временного интервала от начала заболевания до проведения реперфузионной терапии, в связи с чем наиболее оптимальным вариантом может быть комбинированная реперфузионная терапия. Такой подход позволил бы быстрее начать лечение и использовать преимущества обоих методов реперфузии. Внутривенный тромболизис, как наиболее быстрый и технически простой метод, может быть проведен на первом этапе терапии в клиниках, не оснащенных рентгенохирургической службой, с последующей транспортировкой



Шкала Alberta Stroke Programme Early CT Score (ASPECTS): а – схема; б – компьютерная томограмма. Оцениваемые участки: С – хвостатое ядро (Caudate); L – чечевицеобразное ядро (Lentiform nucleus); IC – внутренняя капсула (Internal capsule); I – островковая доля (Insular cortex); M1 – передняя СМА – кора; M2 – СМА – кора латеральнее островка; M3 – задняя СМА – кора; M4 – передняя СМА – территория СМА ростральнее M1; M5 – боковая СМА – территории СМА ростральнее M2; M6 – задняя СМА – территория ростральнее M3. Участки M1–M3 находятся на уровне базальных ганглиев, участки M4–M6 – на уровне желудочков непосредственно над базальными ганглиями

больного в специализированный центр для эндоваскулярного вмешательства в случае отсутствия эффекта от внутривенного введения тромболитика. Опубликованы результаты работ, демонстрирующие возможность реализации и безопасность подобной схемы (drip, ship, retrieve) у пациентов с ИИ [63, 64]. Учитывая возможность проведения реперфузионной терапии у пациентов с вертебробазиллярным инсультом в более широком терапевтическом окне, подобная организационная схема с многоэтапной терапией могла бы стать предпочтительной для данной патологии. Т. Pfefferkorn и соавт. [65, 66] был проведен анализ различных схем транспортировки пациентов для реперфузионной терапии при окклюзии основной артерии. Одна схема предполагала транспортировку больных с верифицированной при помощи КТ-ангиографии окклюзией основной артерии из первичного инсультного центра в специализированный с целью даль-

нейшего проведения селективной ТЛТ. В рамках другой схемы пациент транспортировался в специализированный центр после системной ТЛТ препаратом rt-PA в стандартной дозе (0,9 мг/кг). В специализированном центре после выполнения экстренной КТ-ангиографии в случае сохранения окклюзии основной артерии производилась механическая тромбоэмбоэктомиа (МТЭ) устройствами MERCI retriever, AngioJet и Penumbra. При сравнении данных подходов не было выявлено различий между ними по частоте реканализации. В группе с внутриартериальным тромболизисом частота реканализации основной артерии составила 92% (24 из 26 пациентов); в группе со схемой внутривенная ТЛТ+МТЭ — 85% (22 из 26 больных). При этом в 38% случаев реканализация достигалась после внутривенного введения rt-PA и в дальнейшем не требовалось проведения МТЭ, а при неэффективности системной ТЛТ основная артерия была реканализована методами МТЭ в 75% случаев. Разницы в эффективности различных устройств для МТЭ при окклюзии основной артерии обнаружено не было. Несмотря на то что существенных различий в частоте реканализации основной артерии при использовании этих двух схем выявлено не было, группы достоверно различались по функциональному

исходу к 3-му месяцу от начала заболевания (4,7 балла по модифицированной шкале Рэнкина в группе внутриартериальной ТЛТ и 3,4 балла при применении системной ТЛТ с последующей МТЭ).

Комбинация внутривенного тромболизиса и тромбоэмбоэктомии в небольших исследованиях зарекомендовала себя как наиболее перспективная схема реперфузионной терапии при окклюзии основной артерии. Возможно, применение в схеме внутривенный тромболизис + тромбоэмбоэктомиа фибринолитиков третьего поколения (рекомбинантная урокиназа, тенектеплаза) с большим периодом полувыведения позволило бы упростить первый этап реперфузионной терапии до однократного болюсного введения препарата без необходимости дальнейшей инфузии, что сократило бы время до начала интервенционного пособия.

Таким образом, проведение ТЛТ с учетом клинко-патогенетических особенностей заболевания, локализации очага поражения, данных дополнительных методов исследования (в первую очередь, нейровизуализации), выявления предикторов геморрагических осложнений будет способствовать более безопасному и эффективному применению данного метода лечения у пациентов с ишемическим инсультом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Available from: <http://www.eso-stroke.org>
2. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al.; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44:870–947. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/STR.0b013e318284056a>.
3. Tillet WS, Garner RL. The fibrinolytic activity of hemolytic streptococci. *J Exp Med*. 1933;58:485–520. DOI: <http://dx.doi.org/10.1084/jem.58.4.485>.
4. Fletcher AP, Alkjaersig N, Smyrniotis FE, Sherry S. The treatment of patients suffering from early myocardial infarction with massive and prolonged streptokinase therapy. *Trans Assoc Am Phys*. 1958;71:287–96.
5. Del Zoppo GJ, Zeumer H, Harker LA. Thrombolytic therapy in acute stroke: Possibilities and hazards. *Stroke*. 1986;17:595–607. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.17.4.595>.
6. Ringelstein EB, Zeumer H. The role of continuous-wave Doppler sonography in the diagnosis and management of basilar and vertebral artery occlusions, with special reference to its application during local fibrinolysis. *J Neurol*. 1982;228:161–70. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/BF00313728>.
7. Zeumer H, Hacke W, Ringelstein EB. Local intraarterial thrombolysis in vertebrobasilar thromboembolic disease. *Am J Neuroradiol*. 1983;4(3):401–4.
8. Solis OJ, Roberson GR, Taveras JM, et al. Cerebral angiography in acute cerebral infarction. *Rev Interam Radiol*. 1977;2(1):19–25.
9. Matsuo O, Kosugi T, Mihara H, et al. Retrospective study on the efficacy of using urokinase therapy. *Acta Haem Jap*. 1979;42:684–8.
10. Multicentre Acute Stroke Trial — Italy (Mast-I) Group. Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke. *Lancet*. 1995 Dec 9;346(8989):1509–14. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(95\)92049-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(95)92049-8).
11. Multicentre Acute Stroke Trial — Europe Study Group. Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1996 Jul 18;335(3):145–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199607183350301>.
12. Yasaka M, Chambers BR, Davis SM, Donnan GA. Streptokinase in acute stroke: effect on reperfusion and recanalization. Australian Streptokinase Trial Study Group. *Neurology*. 1998 Mar;50(3):626–32. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.50.3.626>.
13. Seifried E, Tanswell P, Ellbrück D, et al. Pharmacokinetics and haemostatic status during consecutive infusions of recombinant tissue-type plasminogen activator in patients with acute myocardial infarction. *Thromb Haemostas*. 1989;61(3):497–501.
14. Tanswell P, Tebbe U, Neuhaus K-L, et al. Pharmacokinetics and fibrin specificity of Alteplase during accelerated infusions in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19:1071–5. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0735-1097\(92\)90297-Z](http://dx.doi.org/10.1016/0735-1097(92)90297-Z).
15. Brott TG, Haley EC Jr, Levy DE, et al. Urgent therapy for stroke. Part I. Pilot study of tissue plasminogen activator administered within 90 minutes. *Stroke*. 1992;23:632–40. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.23.5.632>.
16. Haley EC Jr, Levy DE, Brott TG, et al. Urgent therapy for stroke. Part II. Pilot study of tissue plasminogen activator administered 91–180 minutes from onset. *Stroke*. 1992;23:641–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.23.5.641>.
17. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *New Engl J Med*. 1995;333(24):1581–7.
18. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke the european cooperative acute stroke study (ECASS). *JAMA*. 1995;274(13):1017–25.
19. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet*. 1998;352(9136):1245–51. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)08020-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(98)08020-9).
20. Clark WM, Wissman S, Albers GW, et al. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. *JAMA*. 1999;282:2019–26. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.282.21.2019>.
21. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al.; ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic

- stroke. *N Engl J Med.* 2008;359:1317–29. DOI: 10.1056/NEJMoa0804656.
22. Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI, et al.; IST-3 collaborative group. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;379(9834):2352–63. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60768-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60768-5).
23. Indyk JA, Chen ZL, Tsirka SE, Strickland S. Laminin chain expression suggests that laminin-10 is a major isoform in the mouse hippocampus and is degraded by the tissue plasminogen activator/plasmin protease cascade during excitotoxic injury. *Neuroscience.* 2003;116:359–71. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0306-4522\(02\)00704-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0306-4522(02)00704-2).
24. Lo EH, Broderick JP, Moskowitz MA. tPA and proteolysis in the neurovascular unit. *Stroke.* 2004;35(2):354–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000115164.80010.8A>.
25. Furlan AJ, Eyding D, Albers GW, et al.; DEDAS Investigators. Dose escalation of desmoteplase for acute ischemic stroke (dedas): evidence of safety and efficacy 3 to 9 hours after stroke onset. *Stroke.* 2006;37:1227–31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000217403.66996.6d>.
26. Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y, et al. The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS). A phase II MRI – based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke.* 2005;36:66–73. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000149938.08731.2c>.
27. Hacke W, Furlan AJ, Al-Rawi Y, et al. Intravenous desmoteplase in patients with acute ischaemic stroke selected by MRI perfusion-diffusion weighted imaging or perfusion CT (DIAS-2): a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol.* 2009;8(2):141–50. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70267-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70267-9).
28. Kratzschmar J, Haendler B, Langer G, et al. The plasminogen activator family from the salivary gland of the vampire bat *Desmodus rotundus*: cloning and expression. *Gene.* 1991;105:229–37. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0378-1119\(91\)90155-5](http://dx.doi.org/10.1016/0378-1119(91)90155-5).
29. Lopez-Atalaya JP, Roussel BD, Ali C, et al. Recombinant desmodus rotundus salivary plasminogen activator crosses the blood-brain barrier through a low-density lipoprotein receptor-related protein-dependent mechanism without exerting neurotoxic effects. *Stroke.* 2007;38:1036–43. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000258100.04923.84>.
30. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet.* 2004;363:768–74. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)15692-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(04)15692-4).
31. Bray BD, Campbell J, Cloud GC, et al.; Intercollegiate Stroke Working Party Group. Bigger, Faster? Associations between hospital thrombolysis volume and speed of thrombolysis administration in acute ischemic stroke. *Stroke.* 2013;44:3129–35. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.001981>.
32. Carlson MD, Leber S, Deveikis J, Silverstein FS. Successful use of rt-PA in pediatric stroke. *Neurology.* 2001;57:157–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.57.1.157>.
33. Engelter ST, Bonati LH, Lyrer PA. Intravenous thrombolysis in stroke patients of 80 versus 80 years of age – a systematic review across cohort studies. *Age Ageing.* 2006;35:572–80. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ageing/afl104>.
34. Mateen FJ, Buchan AM, Hill MD; CASES Investigators. Outcomes of thrombolysis for acute ischemic stroke in octogenarians versus nonagenarians. *Stroke.* 2010;41:1833–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.586438>.
35. Khaw KT, Barrett-Connor E, Suarez L, Criqui MH. Predictors of stroke associated mortality in the elderly. *Stroke.* 1984;15:244–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.15.2.244>.
36. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, Del Zoppo GJ. Thrombolysis for acute ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Oct 7;(4):CD000213. DOI: 10.1002/14651858.CD000213.pub2.
37. Anzini A, Niaz A, Durastanti L, et al. Thrombolysis in young patients: the SITS-MOST data. *Cerebrovasc Dis.* 2008;25 (Suppl 2):3.
38. Putaala J, Metso TM, Metso AJ, et al. Thrombolysis in young adults with ischemic stroke. *Stroke.* 2009;40:2085–91. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.541185>.
39. Holroyd-Leduc JM, Kapral MK, Austin PC, Tu JV. Sex differences and similarities in the management and outcome of stroke. *Stroke.* 2000;31:1833–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.31.8.1833>.
40. Kapral MK, Fang J, Hill MD, et al.; Investigators of the Registry of the Canadian Stroke Network. Sex differences in stroke care and outcomes: results from the registry of the Canadian stroke network. *Stroke.* 2005;36:809–14. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000157662.09551.e5>.
41. Meseguer E, Mazighi M, Labreuche J, et al. Outcomes of intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy according to gender: a clinical registry study and systematic review. *Stroke.* 2009;40:2104–10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.546325>.
42. Savitz SI, Schlaug G, Caplan L, Selim M. Arterial occlusive lesions recanalize more frequently in women than in men after intravenous tissue plasminogen activator administration for acute stroke. *Stroke.* 2005;36:1447–51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000170647.42126.a8>.
43. Kent DM, Price LL, Ringleb P, et al. Sex-based differences in response to recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke: a pooled analysis of randomized clinical trials. *Stroke.* 2005;36:62–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000150515.15576.29>.
44. Förster A, Gass A, Kern R, et al. Gender differences in acute ischemic stroke: etiology, stroke patterns and response to thrombolysis. *Stroke.* 2009;40:2428–32. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.548750>.
45. Tafreshi GM, Raman R, Ernstrom K, et al. Gender differences in acute stroke treatment: the University of California San Diego experience. *Stroke.* 2010;41:1755–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.584136>.
46. Pessin M, del Zoppo GJ, Estol C. Thrombolytic agents in the treatment of stroke. *Clin Neuropharmacol.* 1990;13:271–89. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00002826-199008000-00001>.
47. Okada Y, Yamaguchi T, Minematsu K, et al. Hemorrhagic transformation in cerebral embolism. *Stroke.* 1989;20:598–603. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.20.5.598>.
48. Lodder J, Krijne-Kubat B, Broekman J. Cerebral hemorrhagic infarction at autopsy: cardiac embolic cause and the relationship to the cause of death. *Stroke.* 1986;17:626–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.17.4.626>.
49. Generalized efficacy of t-PA for acute stroke. Subgroup analysis of the NINDS t-PA Stroke Trial. *Stroke.* 1997;28:2119–25. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.28.11.2119>.
50. Fiorelli M, Bastianello S, von Kummer R, et al.; ECASS I Study Group. Hemorrhagic transformation within 36 hours of a cerebral infarct. Relationship with early clinical deterioration and 3-month outcome in the ECASS I cohort. *Stroke.* 1999;30:2280–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.30.11.2280>.
51. Molina CA, Alvarez-Sabin J, Montaner J, et al. Thrombolysis-related hemorrhagic infarction: a marker of early reperfusion, reduced infarct size, and improved outcome in patients with proximal middle cerebral artery occlusion. *Stroke.* 2002;33:1551–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000016323.13456.E5>.
52. Neumann-Haefelin T, Hoelzel S, Berkefeld J, et al. Leukoaraiosis is a risk factor for symptomatic intracerebral hemorrhage after thrombolysis for acute stroke. *Stroke.* 2006;37:2463–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000239321.53203.ea>.

53. Dubey N, Bakshi R, Wasay M, Dmochowski J. Early computed tomography hypodensity predicts hemorrhage after intravenous tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke. *J Neuroimaging*. 2001;11:184–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1552-6569.2001.tb00031.x>.
54. Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. The NINDS t-PA Stroke Study Group. *Stroke*. 1997;28:2109–18. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.28.11.2109>.
55. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. *Lancet*. 2000;355:1670–4. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02237-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02237-6).
56. Dzialowski I, Hill MD, Coutts SB, et al. Extent of early ischemic changes on computed tomography (ct) before thrombolysis: prognostic value of the Alberta Stroke Program Early CT Score in ECASS II. *Stroke*. 2006;37:973–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000206215.62441.56>.
57. Lindsberg PJ, Häppölä O, Kallela M, et al. Door to thrombolysis: ER reorganization and reduced delays to acute stroke treatment. *Neurology*. 2006;67:334–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000224759.44743.7d>.
58. Martin-Schild S, Morales MM, Khaja AM, et al. Is the drip-and-ship approach to delivering thrombolysis for acute ischemic stroke safe? *J Emerg Med*. 2011 Aug;41(2):135–41. DOI: 10.1016/j.jemermed.2008.10.018. Epub 2009 Mar 9.
59. Mayer TE, Hamann GF, Brueckmann HJ. Treatment of basilar artery embolism with a mechanical extraction device: necessity of flow reversal. *Stroke*. 2002;33:2232–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000024524.71680.C6>.
60. Hacke W, Zeumer H, Ferbert A, et al. Intra-arterial thrombolytic therapy improves outcome in patients with acute vertebrobasilar occlusive disease. *Stroke*. 1988;19:1216–22. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.19.10.1216>.
61. Brandt T, von Kummer R, Muller-Kupfers M, Hacke W. Thrombolytic therapy of acute basilar artery occlusion. Variables affecting recanalization and outcome. *Stroke*. 1996;27:875–81. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.27.5.875>.
62. Schonewille WJ, Wijman CA, Michel P, et al. Treatment and outcomes of acute basilar artery occlusion in the Basilar Artery International Cooperation Study (BASICS): a prospective registry study. *Lancet Neurol*. 2009;8:724–30. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70173-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70173-5).
63. Martin-Schild S, Morales MM, Khaja AM, et al. Is the drip-and-ship approach to delivering thrombolysis for acute ischemic stroke safe? *J Emerg Med*. 2009.
64. Silverman IE, Beland DK, Chhabra J, McCullough LD. The «Drip-and-ship» approach: starting IV t-Pa for acute ischemic stroke at outside hospitals prior to transfer to a regional stroke center. *Conn Med*. 2005;69:613–20.
65. Pfefferkorn T, Mayer TE, Opherk C, et al. Staged escalation therapy in acute basilar artery occlusion: Intravenous thrombolysis and on-demand consecutive endovascular mechanical thrombectomy: Preliminary experience in 16 patients. *Stroke*. 2008;39:1496–500. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEA-HA.107.505123>.
66. Pfefferkorn T, Holtmannspotter M, Schmidt C, et al. Drip, ship, and retrieve: cooperative recanalization therapy in acute basilar artery occlusion. *Stroke*. 2010;41:722–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEA-HA.109.567552>.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Дамулин И.В.¹, Екушева Е.В.²¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета и ²НИО неврологии НИЦ ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия^{1,2}119021, Москва, ул. Россолимо, 11

Процессы нейропластичности после инсульта

В статье рассматриваются различные аспекты нейропластичности у больных инсультом. Подчеркиваются динамичность этого процесса и неоднозначность вовлечения структур противоположного полушария головного мозга в процесс восстановления. Рассматриваются сроки от момента инсульта и активация различных отделов головного мозга в постинсультном периоде (как пораженного, так и интактного полушария).

Особое внимание уделяется вопросам нейрореабилитации у данной категории больных. Задержка в проведении реабилитационных мероприятий приводит к худшему исходу, пациенты более продолжительное время должны находиться в стационаре. Подчеркивается, что при проведении нейрореабилитационных мероприятий следует использовать стратегии, направленные на улучшение процессов пластичности на уровне синаптической передачи и нейрональных связей. При этом большое значение имеют процессы структурного и функционального ремоделирования нейрональных связей с участием «выживших» нейронов, которые располагаются в перинфарктной зоне и в условиях ишемии подвергаются частичному повреждению. С целью восстановления утраченных вследствие инсульта двигательных функций проводят мероприятия, направленные на модуляцию ипсилатеральной моторной коры, контралатеральной моторной коры и сенсорной афферентации. Процессы ремоделирования — одного из проявлений нейропластичности — разнятся в зависимости от размера и локализации ишемического очага. Рассматриваются особенности этого процесса при наличии субкортикальных и корковых очагов. Подчеркивается, что имеются генетически детерминированные нейротрофические факторы, которые могут усиливать процессы ремоделирования в перинфарктной зоне, а также факторы, тормозящие эти процессы. Отмечен высокий потенциал компенсации сенсорной системы, что в немалой степени связано со значительной протяженностью сенсорных волокон даже на уровне коры головного мозга.

Ключевые слова: инсульт; нейропластичность; нейрореабилитация.

Контакты: Игорь Владимирович Дамулин; damulin@mmascience.ru

Для ссылки: Дамулин ИВ, Екушева ЕВ. Процессы нейропластичности после инсульта. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;(3):69–74.

Poststroke neuroplasticity processes

Damulin I.V.¹, Ekusheva E.V.²¹Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, Faculty of Therapeutics and ²Research Department of Neurology, Research Center, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia^{1,2}11, Rossolimo St., Moscow 119021

The paper considers different aspects of neuroplasticity in patients with stroke. It underlines the dynamism of this process and the ambiguity of involvement of the structures of the contralateral cerebral hemisphere in the restorative process. It considers the periods after onset of stroke and the activation of different brain regions (of both the involved and intact hemisphere) in the poststroke period.

Particular emphasis is placed on the issues of neurorehabilitation in this category of patients. Delay in rehabilitation measures leads to a worse outcome, the patients must be at hospital longer. It is emphasized that the neurorehabilitation measures should use strategies aimed at improving plasticity processes at the level of synaptic transmission and neuronal communications. At the same time, of great importance are the processes of structural and functional remodeling of neuronal communications with the involvement of surviving neurons that are located in the peri-infarct area and partially damaged during ischemia. To recover stroke-induced lost motor functions, measures are implemented to modulate the ipsilateral motor cortex, contralateral motor cortex, and sensory afferentation. Remodeling processes, one of the manifestations of neuroplasticity, vary with the size and location of an ischemic focus. The specific features of this process with subcortical and cortical foci are considered. It is stressed that there are genetically determined neurotrophic factors that may enhance remodeling processes in the peri-infarct area, as well as factors that inhibit these processes. The sensory system is noted to have a high potential of compensation, which is appreciably associated with the considerable extent of sensory fibers even at the level of the cerebral cortex.

Key words: stroke; neuroplasticity; neurorehabilitation.

Contact: Igor Vladimirovich Damulin; damulin@mmascience.ru

For reference: Damulin IV, Ekusheva EV. Poststroke neuroplasticity processes. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2014;(3):69–74.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-3-69-74>

Медико-социальное значение инсульта не вызывает сомнений. В мире ежегодно отмечается 16 млн новых, впервые возникших случаев инсульта [1]. В экономически раз-

витых странах инсульт занимает 3-е место в структуре заболеваемости и смертности, причем около 1/3 больных умирают в течение года после начала заболевания [2]. Об актуаль-

ности этой проблемы свидетельствует и то, что инсульт является наиболее частой причиной стойкой инвалидизации у взрослых [3–6]. В настоящее время ишемический инсульт (ИИ) встречается в 4 раза чаще, чем геморрагический, хотя в последнее время приводят и другие цифры — 6:4. Есть данные, свидетельствующие о том, что в 20–40% случаев ИИ в течение 1-й недели могут наблюдаться геморрагические изменения (геморрагическое пропитывание).

Особенно подвержены риску возникновения инсульта пожилые люди. У мужчин инсульт встречается чаще, чем у женщин (1,33:1) [7]. И хотя у некоторых больных возможно полное восстановление, у большей части пациентов остается резидуальный неврологический дефект, приводящий к инвалидизации [8]. Так, 25–74% больных, перенесших инсульт (среди 50 млн выживших во всем мире), или требуется частичная помощь, или они становятся полностью зависимы от постороннего ухода [9, 10]. И даже после интенсивных реабилитационных мероприятий умеренная или выраженная инвалидизация сохраняется у 25–50% больных [9]. От 55 до 75% пациентов имеют двигательный дефицит в руке спустя полгода и более после инсульта, несмотря на своевременную и адекватную нейрореабилитацию [11]. В частности, через 4 года после инсульта лишь 6% больных удовлетворены функционированием паретичной руки [12], причем восстановление двигательных функций в левой руке проходит хуже, чем в правой. При этом риск второго инсульта составляет 26% в течение последующих 5 лет, 39% — в течение 10 лет [13] и в целом в 15 раз превышает аналогичный показатель в общей популяции соответствующего возраста [14, 15]. Большое значение при этом придается артериальной гипертензии (АГ), которая встречается в развивающихся странах у 20–30% взрослых [16].

Сразу после коркового инсульта метаболическая активность поврежденного полушария головного мозга снижается [17]. Уже через 2 мин после начала инсульта происходят структурные повреждения нейронов [6]. При этом сами нейроны составляют менее 5% всех клеточных элементов коры, остальные клетки — это астроциты и другие глиальные элементы [18]. Однако в любом случае нарушаются энергозависимые процессы, нейроны теряют способность поддерживать нормальный трансмембранный градиент ионов, причем и астроциты, и микрососуды, расположенные в зоне ишемии, быстро подвергаются повреждению, в результате чего наступает их гибель либо по механизму апоптоза, либо вследствие некроза [6, 18–20]. В области пенумбры по данным функциональной нейровизуализации отмечается частичное повреждение дендритов, в условиях реперфузии их функция может отчасти восстановиться [6]. Функциональная активность нейронов в этой зоне снижается, что связано с падением уровня кровотока [17]. «Выживаемость» нейронов в зоне пенумбры определяется «терапевтическим окном», которое, как считается, длится несколько часов, хотя высказываются суждения и о большей его продолжительности [6]. Если кровоток за это время не восстанавливается, нейроны гибнут. Клинически это выражается нарушением двигательных, сенсорных, речевых и других церебральных функций.

Хотя ИИ может приводить к смерти, большинство пациентов выживают, у них отмечается той или иной степени спонтанное восстановление, которое можно улучшить с помощью методов нейрореабилитации. Для оценки эффективности реабилитационных мероприятий необходимо ис-

пользовать валидизированные шкалы, а также учитывать определенные гендерные особенности больных. Так, для женщин, перенесших инсульт, характерна недооценка имеющегося улучшения, что в немалой степени определяется депрессией, встречающейся в постинсультном периоде у женщин в 2 раза чаще, чем у мужчин [21, 22]. Однако наличие депрессии в раннем периоде инсульта является фактором риска возникновения в дальнейшем (обычно в течение 6 мес после развития инсульта) когнитивных нарушений (КН) и деменции [23]. Отмечена и обратная зависимость: наличие КН сразу после инсульта является неблагоприятным признаком в плане последующего развития депрессии [23]. Наличие постинсультных КН существенно затрудняет проведение реабилитационных мероприятий [24].

Считается, что реабилитационные мероприятия следует начинать в раннем периоде инсульта, сразу после подтверждения диагноза и стабилизации состояния больного [1]. Целями ранней реабилитации являются профилактика постинсультных осложнений, минимизация имеющихся нарушений и максимальное восстановление утраченных функций [25–28]. Однако оптимальное время для ее начала, как и для завершения, остается предметом дискуссий [28, 29]. Одна из причин этого заключается в том, что в начале 90-х годов прошлого века были проведены экспериментальные исследования, которые свидетельствовали об увеличении размеров инфарктной зоны на фоне раннего начала интенсивных нагрузок, а кроме того, имеют место методологические проблемы, связанные с трактовкой данных немногочисленных и различных по дизайну исследований [29]. В частности, показано, что у пациентов, которым проводились интенсивные реабилитационные мероприятия в острой фазе инсульта, восстановление двигательных функций происходит хуже, чем у больных, которым эти мероприятия не проводились [30]. Правда, в этом случае увеличения инфарктной зоны на фоне интенсивных упражнений не выявлено. Так или иначе, при проведении нейрореабилитационных мероприятий большое значение придается стратегиям, направленным на улучшение процессов пластичности на уровне синаптической передачи и нейрональных связей, что клинически проявляется восстановлением утраченных функций [6]. При этом большое значение имеют процессы структурного и функционального ремоделирования нейрональных связей с участием «выживших» нейронов, которые располагаются в перинфарктной зоне и в условиях ишемии подвергаются частичному повреждению. Для этого ремоделирования необходимым условием является сохранность афферентного звена, даже существенно пострадавшего после инсульта.

С целью восстановления утраченных вследствие инсульта двигательных функций проводят мероприятия, направленные на модуляцию ипсилатеральной моторной коры, контралатеральной моторной коры и сенсорной афферентации [26, 31].

Значение процессов активации сенсомоторной коры, окружающей участок инфаркта в первичной моторной коре (в зоне М1), подтверждают результаты исследований с использованием методов функциональной нейровизуализации, а одним из механизмов этого процесса является увеличение числа горизонтальных связей, располагающихся в этой зоне нейронов, осуществляемое вследствие спраутинга аксонов [17].

Биологический смысл пластичности — восстановление нарушений и компенсация имеющегося дефекта. Как

указывалось выше, особую роль при этом играет синаптическая пластичность [25, 32]. Однако не следует понимать нейропластичность как однозначно положительный для выздоровления процесс [17]. Хорошо известно, что активация нейропластических процессов является одним из наиболее эффективных способов лечения заболеваний нервной системы, однако гораздо менее известно то, что именно процессы нейропластичности могут лежать в основе возникновения тех или иных неврологических нарушений (спастика, эпилептические припадки, дистония) [33, 34].

Позитивное значение пластичности нервной системы заключается в следующем: 1) обеспечение нормального развития нервной системы; 2) адаптация в зависимости от существующей необходимости и компенсация потери какой-либо функции и 3) реорганизация нервной системы в условиях нарушения выполнения этой функции [25, 34].

Сохранность адекватного афферентного обеспечения — необходимое условие нормального развития и дальнейшего функционирования нервной системы [34]. При этом потенциал нейропластичности у детей значительно больше, чем у взрослых. Следует отметить, что в разных системах это обусловленное возрастом снижение потенциала нейропластичности выражено по-разному: так, способность к компенсации вестибулярного дефекта с возрастом снижается гораздо значительнее, чем способность к компенсации нарушений речи [34]. Можно предположить, что чем более сложно организована церебральная функция, тем более она уязвима, но и потенциал восстановления нередко имеет больший.

После инсульта помимо процессов восстановления в поврежденной зоне происходят активация ранее не задействованных отделов головного мозга и реорганизация функциональной системы, которая обеспечивает поврежденную функцию. Имеет значение и уменьшение выраженности диализа, что наблюдается на протяжении дней и недель после начала инсульта [17]. Активируются сохраненные, ранее не задействованные в осуществлении нарушенной функции отделы пораженного полушария, двигательные отделы непораженного полушария и нейроны перинфарктной зоны [17, 35]. В основе этого процесса лежат спраутинг аксонов, синаптогенез и гипервозбудимость корковых нейронов как результат относительного ингибирования тормозящих ГАМК-ергических влияний и усиления глутаматергической нейротрансмиссии [6, 17]. Эти механизмы восстановления после инсульта в контра- и ипсилатеральном полушариях носят схожий характер [17]. Церебральная реорганизация после инсульта не является стабильной, застывшей, она осуществляется на протяжении всего периода восстановления. При этом процессы нейропластичности и, соответственно, потенциал восстановления зависят от времени, прошедшего после инсульта [6, 26].

Важно подчеркнуть различия в процессах ремоделирования, являющегося одним из проявлений нейропластичности, в зависимости от размера ишемического очага [6, 17]. При небольших очагах, захватывающих 5–15% полушария головного мозга, происходит активация частично сохранившейся ткани, располагающейся в перинфарктной зоне и изначально имеющей такую же, как погибшая ткань, «специализацию». Этот процесс, ограничивающийся лишь перинфарктной зоной, в подобных случаях является оптимальным для функционального восстановления [17]. Таким образом, реорганизация, захватывающая только сохранившиеся стру-

ктуры в зоне М1, оказывается более эффективной для восстановления двигательных функций, чем викарное вовлечение премоторной коры [17]. Исследования здоровых добровольцев свидетельствуют об активации лишь зоны М1 при активных движениях, по сравнению со значительной активацией различных зон, включая дополнительную моторную кору, обоих полушарий при пассивных движениях [36].

При обширных инфарктах процессы ремоделирования носят иной характер — они распространяются на отдаленные зоны коры. Так, при поражении первичной моторной коры (зона М1) происходит активация сохранившейся частично или полностью интактной премоторной коры пораженного полушария и гомологичных отделов противоположного полушария, поскольку зона М1 не может компенсировать двигательный дефект [6, 17]. Активации премоторной коры в процессах восстановления при поражении зоны М1 придается особое значение, поскольку она непосредственно связана как с первичной моторной корой, так и со спинным мозгом [17]. Кроме того, премоторная кора имеет обширные трансколлозальные связи с противоположным полушарием, которые играют важную роль в координации движений [17]. Имеет значение и активация других отделов пораженного полушария. Так, ранняя (на 11-й день инсульта) активация нижних отделов теменной доли и дополнительной моторной коры ипсилатерального полушария прогностически благоприятна в плане восстановления двигательных функций [17]. Отсутствие такой активации характерно для минимального восстановления либо его отсутствия. Увеличение активации дополнительной моторной коры при пассивных движениях пораженной конечностью свидетельствует о важности сенсорной импульсации для восстановления утраченных вследствие инсульта двигательных функций [17]. Хорошим прогностическим признаком является сохранность латеральной премоторной коры полушария, в котором произошел инсульт. При этом на фоне интенсивных реабилитационных мероприятий, сопровождающихся, в частности, улучшением ходьбы, показано увеличение активности как сенсомоторной коры обоих полушарий, так и латеральной премоторной коры на стороне поражения [17]. Имеются экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что именно ипсилатеральная моторная, а не контралатеральная сенсомоторная кора обеспечивает восстановление движений в паретичной руке [17]. Рассматривая эти данные, следует учитывать и то, что в популяции у 75% лиц кортикоспинальный тракт имеет асимметричное анатомическое строение (чаще справа он больше, чем слева) [34]. Кроме того, примерно 15% волокон, входящих в кортикоспинальный тракт, не перекрещиваются [34]. Возможно и полное одностороннее перекрещивание, чаще отмечаемое в левополушарных нисходящих кортикоспинальных трактах (приблизительно в 14% случаев) [37].

Важно заметить, что после инсульта, приведшего к поражению первичной сенсорной коры, реорганизация сенсорных путей проявляется не только изменением пространственных характеристик (вовлечением различных структур головного мозга на отдалении), но и временных параметров (большей длительностью потенциалов) передаваемой сенсорной импульсации [6].

Целый ряд генетически детерминированных нейротрофических факторов, включая нейромодулин, фактор роста и др., могут усиливать процессы ремоделирования в перинфарктной зоне, способствуя образованию синапсов,

спраутингу аксонов. В то же время существуют факторы, тормозящие эти процессы: нейропиплин 1, семафорин 3А и др. Баланс между стимулирующими и ингибирующими факторами и обеспечивает возможное, с учетом характера и объема поражения, восстановление утраченных функций не только при инсульте, но и при других повреждениях нервной системы, например при спинальной травме, а также при нормальном развитии. При этом в случае ИИ активация стимулирующих ремоделирование факторов происходит раньше, чем ингибирующих [6]. Экспериментальные данные подтверждают позитивное влияние стимулирующих факторов на нейропластичность [6]. Индивидуальные различия в степени компенсации постинсультного дефекта в значительной мере детерминированы генетически.

Высоким потенциалом компенсации обладает сенсорная система, что в немалой степени связано со значительной протяженностью сенсорных волокон даже на уровне коры головного мозга [6]. Соматосенсорные стимулы от той или иной части тела поступают через таламус преимущественно в первичную сенсорную кору (область S1), однако, кроме того, сенсорные волокна имеют тесные связи с различными отделами коры, что является анатомической основой восстановления после инсульта. Тесная взаимосвязь и параллельное функционирование афферентной и двигательной систем существуют на всех уровнях нервной системы как «по горизонтали» (в том числе между первичными и вторичными сенсорными и моторными областями коры), так и «по вертикали» [6, 38–40].

Как показывают данные исследований, у больных с худшим восстановлением двигательных и речевых функций отмечается большая активность противоположного инсульта полушария [35]. И напротив, большая активность ипсилатерального полушария (в частности, сенсомоторной, премоторной и дополнительной моторной коры) отмечена у больных с хорошим восстановлением [17]. Аналогичные данные получены и в отношении сенсорных нарушений: восстановление лучше проходит у больных, у которых паттерн церебральной активации носит латерализованный, близкий к нормальному характер [6]. В то же время у пациентов с выраженной билатеральной активацией восстановление чаще бывает неудовлетворительным. Одним из объяснений этого может быть предположение о том, что у пациентов с поражением более специализированных зон коры (в частности, прецентральной извилины, корковых зон, ответственных за речевые функции) происходит более значительная активация гомологичных зон противоположного полушария. Однако при подобных поражениях даже значительная активность противоположного полушария не может привести к удовлетворительному восстановлению [35]. Другим объяснением может быть неоднозначная роль в плане восстановления активации противоположного полушария: на начальном этапе она положительная, а в дальнейшем может приобрести дезадаптивный характер вследствие развития межполушарного торможения, приводящего в итоге к снижению активации сохранных структур в зоне инфаркта и около нее [35]. Есть данные, свидетельствующие об обратном, т. е. о зависимости между лучшим восстановлением и более значительной активацией гомологичных зон интактного полушария [35]. При этом, если сразу после инсульта такая активация может быть пассивной, не приводящей к функциональному улучшению из-за нарушения транскортикозального тор-

можения, то в дальнейшем она обусловлена функциональными и структурными перестройками и сохраняется на протяжении длительного времени, что клинически проявляется существенным восстановлением [17]. Так, по данным функциональной магнитно-резонансной томографии (МРТ) выполнение пальцами исходно паретичной руки теппинг-теста сопровождается активацией контралатеральной очагу сенсомоторной, премоторной и дополнительной моторной коры [17]. Кроме того, движение пальцами восстановившейся после пареза руки вызывает увеличение регионарного мозгового кровотока в премоторных корковых зонах обоих полушарий головного мозга, больше выраженное в контралатеральном, чем в ипсилатеральном, полушарии, при этом увеличения кровотока в сенсомоторной коре пораженного полушария не происходит. В противоположность этому движения исходно непораженной рукой сопровождаются увеличением регионарного мозгового кровотока исключительно в контралатеральном очагу полушария и ограничены первичной сенсомоторной корой [17].

Рассматривая неоднозначные аспекты проблемы положительного или отрицательного значения повышения активации пораженного или интактного полушария, следует учитывать различия в методиках, с помощью которых эта активация оценивалась. Так, небольшой активации по данным функциональной МРТ может соответствовать выраженная активация по данным транскраниальной магнитной стимуляции [35]. Важно заметить, что транскраниальная магнитная стимуляция, используемая для модуляции ипсилатеральной моторной коры, рассматривается как весьма многообещающий в плане восстановления двигательных функций метод [17].

Крайне важна динамика этих нейропластических изменений. Так, после первоначального периода дезорганизации и снижения активности происходит активация структур как пораженного, так и интактного полушария [17]. При этом лучшее восстановление двигательных и речевых функций сопровождается постепенным более значительным снижением этой активации. В частности, по данным позитронной эмиссионной томографии, проведенной дважды (в течение 2–7 нед после начала инсульта и спустя 6 мес), у пациентов с хорошим восстановлением при первом исследовании отмечено значительное повышение активности в первичной сенсомоторной коре контралатерально паретичной руке, в дополнительной моторной коре с обеих сторон, в контралатеральной угловой извилине и ипсилатеральной премоторной коре (ее латеральной части), причем это повышение активности было более значительным, чем у здоровых лиц контрольной группы и больных с неудовлетворительным восстановлением; при втором исследовании оно снизилось до уровня, выявленного у лиц контрольной группы [41]. Напротив, у пациентов с неудовлетворительным восстановлением некоторое увеличение активности в контралатеральной сенсомоторной и дополнительной моторной коре сколько-нибудь значимых изменений активности за этот период не претерпело. Эти данные свидетельствуют о том, что прогрессирующее снижение активности в премоторной коре противоположного инсульта полушария, а также отсутствие избыточной активации ипсилатеральной дополнительной моторной коры в позднем постинсультном периоде связаны с процессами восстановления [41]. Таким образом, выполнение простых двигательных заданий у пациентов с хорошим

восстановлением по паттерну активации дополнительной моторной коры ничем не отличается от выполнения этих же заданий здоровыми и не требует подключения или избыточной активации других корковых зон [17, 41].

Однако при субкортикальной локализации инсульта этот процесс имеет особенности [35]. Процессы активации в постинсультном периоде в пораженном и интактном полушариях отличны по своим временным характеристикам. В противоположном очагу инсульта полушарии они начинаются раньше, а в дальнейшем их интенсивность снижается, и именно в это время начинается активация структур пораженного полушария [35]. Возможно, что в основе ранней активации противоположного полушария лежит нарушение вследствие инсульта транскортикальных ингибирующих влияний [17].

Можно выделить три фазы этого процесса. В первой фазе, сразу после инсульта, происходит снижение существующей в норме активности как в зоне поражения, что вполне понятно, так и в гомологичной зоне интактного полушария вследствие диализа. В основе этого лежит острое нарушение связей с пораженной зоной [17]. Во второй фазе наблюдается перестройка существующих связей, причем в интактном полушарии она наступает раньше, чем в пораженном. В третьей фазе отмечается снижение активации сначала в интактном полушарии, а затем в пораженном, причем у пациентов с более существенным восстановлением двигательных и речевых функций это снижение выражено в большей степени, хотя даже в хронической стадии инсульта активация остается более выраженной, чем в контрольной группе [35]. Вполне вероятно, что эти фазы по временным параметрам различаются в зависимости от локализации очага инсульта. Приведенные данные имеют очень важное практическое значение: эффективность реабилитационных мероприятий существенно меняется в зависимости от того, какая фаза имеется в настоящий момент у больного. Однако временные характеристики этих фаз требуют дальнейшего изучения. Степень восстановления определяется уже в первые дни или недели после начала инсульта. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что ранняя (на 5–14-й день инсульта) реабилитация приводит к значительному восстановлению утраченных функций, в то время как отсроченная (на 30-й день и позже) — лишь к минимальному улучшению [6]. В литературе приводится и более продолжительный период максимального улучшения — до 90 сут с момента развития инсульта [4]. При ранней ре-

билитации отмечается рост дендритов у нейронов, располагающихся в V слое коры, при отсроченной же реабилитации подобного роста не отмечается [6]. Клинические данные подтверждают, что задержка в проведении реабилитационных мероприятий приводит к худшему исходу, пациенты более продолжительное время должны находиться в стационаре [6]. При этом, несмотря на высокую эффективность ранней реабилитации, у значительной части пациентов улучшение в постинсультный период продолжается на протяжении длительного периода, как вследствие спонтанного восстановления, так и на фоне проводимых в это время реабилитационных мероприятий [4, 5]. Существовавшие ранее представления о том, что реабилитация эффективна в первые 3 мес после инсульта, а позже — уже нет, сегодня расцениваются как не имеющие под собой никаких оснований [28]. На самом деле терапевтическое окно для реабилитации при инсульте, как и для обучения в нормальных условиях, никогда, даже спустя годы, не закрыто [6, 42]. Однако процессы нейропластичности, которые характерны и для раннего развития, и для подострой фазы инсульта, ограничены и со временем замедляются [6]. Поэтому крайне актуальным является поиск путей расширения этого «окна» и сохранения его открытым на более длительное время. Не менее важным представляется правильный подбор пациентов, у которых реабилитационные мероприятия могут быть наиболее эффективны.

Крайне существенный вопрос — наличие церебрального резерва. Причиной гибели нейронов при нейродегенеративных заболеваниях являются генетические факторы, а также действие внешних нейротоксинов. Как показали проведенные исследования, сохранение у больных деменцией способности к чтению лучше отражает степень церебрального резерва, чем уровень образования или профессия [43].

Таким образом, понимание роли нейропластичности является критически важным для оптимизации функционального восстановления у лиц, перенесших инсульт. Природа церебральной пластичности остается неясной и связана как с изменениями в перинфарктной зоне, так и с контралатеральной реорганизацией, зависящими от времени, прошедшего после начала инсульта, и природы когнитивного дефекта. Однако динамика и клиническое значение этих изменений требуют дальнейшего изучения. Это позволит расширить возможности восстановительного лечения и способствовать большей эффективности процесса нейрореабилитации у пациентов после инсульта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wissel J, Olver J, Stibrant Sunnerhagen K. Navigating the poststroke continuum of care. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013;22(1):1–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.05.021>.
2. Riley JD, Le V, Der-Yeghiaian L, et al. Anatomy of stroke injury predicts gains from therapy. *Stroke.* 2011;42(2):421–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEA-HA.110.599340>.
3. Гусев ЕИ, Скворцова ВИ. Ишемия головного мозга. Москва: Медицина; 2001. 328 с. [Gusev EI, Skvortsova VI. *Ishemiya golovnogo mozga* [Brain ischemia]. Moscow: Meditsina; 2001. 328 p.]
4. Byl N, Roderick J, Mohamed O, et al. Effectiveness of sensory and motor rehabilitation of the upper limb following the principles of neuroplasticity: patients stable poststroke. *Neurorehabil Neural Repair.* 2003;17(3):176–91. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/0888439003257137>.
5. Dobkin BH. Rehabilitation after stroke. *New Engl J Med.* 2005;352:1677–84. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMcp043511>.
6. Murphy TH, Corbett D. Plasticity during stroke recovery: from synapse to behaviour. *Nature Rev Neurosci.* 2009;10:861–72. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrn2735>.
7. Cummings JL, Trimble MR. Concise guide to neuropsychiatry and behavioral neurology. 2nd ed. Washington, London: American Psychiatric Publishing, Inc; 2002. 275 p.
8. Кадыков АС, Шахпаронова НВ. Реабилитация после инсульта. Русский медицинский журнал. 2003;11(25):1390–4. [Kadykov AS, Shakhparonova NV. Rehabilitation after a stroke. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2003;11(25):1390–4. (In Russ.)]
9. Leiper J. Pharmacotherapy in restorative neurology. *Curr Opin Neurol.* 2008;21:639–43. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/WCO.0b013e32831897a3>.
10. Miller E, Murray L, Richards L, et al. Comprehensive overview of nursing and interdisciplinary rehabilitation care of the stroke patient: a scientific statement from the American Heart Association. *Stroke.* 2010;41:2402–48.

- DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/STR.0b013e3181e7512b>.
11. Wolf SL, Winstein CJ, Miller JP, et al. Effect of constraint-induced movement therapy on upper extremity function 3 to 9 months after stroke: the EXCITE randomized clinical trial. *JAMA*. 2006;296:2095–104. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.296.17.2095>.
 12. Broeks JG, Lankhorst GJ, Rumping K, Prevo AJ. The long-term outcome of arm function after stroke: results of a follow-up study. *Disabil Rehabil*. 1999;21(8):357–64. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/096382899297459>.
 13. Mohan KM, Wolfe CD, Rudd AD, et al. Risk and cumulative risk of stroke recurrence. A systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2011;42:1489–94. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEA-HA.110.602615>.
 14. Стаховская ЛВ, Скворцова ВИ, Чазова ИЕ. Вторичная профилактика ишемического инсульта. *Consilium Medicum*. 2003;5(8):473–6. [Stakhovskaya LV, Skvortsova VI, Chazova IE. Secondary prevention of an ischemic stroke. *Consilium Medicum*. 2003;5(8):473–6. (In Russ.)]
 15. Танашян ММ, Домашенко МА. Вторичная медикаментозная профилактика ишемического инсульта. *Consilium Medicum*. 2006;8(8):86–91. [Tanashyan MM, Domashenko MA. Secondary medicamentous prevention of an ischemic stroke. *Consilium Medicum*. 2006;8(8):86–91. (In Russ.)]
 16. Vaughan CJ, Delanty N. Hypertensive emergencies. *Lancet*. 2000;356:411–7. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02539-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02539-3).
 17. Dancause N. Vicarious function of remote cortex following stroke: recent evidence from human and animal studies. *Neuroscientist*. 2006;12(6):489–99. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/1073858406292782>.
 18. Del Zoppo GJ. Stroke and endovascular protection. *N Engl J Med*. 2006;354(6):353–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMp058312>.
 19. Скворцова ВИ. Реперфузионная терапия ишемического инсульта. *Consilium Medicum*. 2004;6(8):610–4. [Skvortsova VI. Reperfusion therapy of an ischemic stroke. *Consilium Medicum*. 2004;6(8):610–4. (In Russ.)]
 20. Суслина ЗА, Максимова МЮ, Федорова ТН. Оксидантный стресс и основные направления нейропротекции при нарушениях мозгового кровообращения. *Неврологический журнал*. 2007;12(4):3–7. [Suslina ZA, Maksimova MYu, Fedorova TN. Oxidative stress and the principal directions of neuroprotection in patients with stroke. *Neurologicheskii zhurnal*. 2007;12(4):3–7. (In Russ.)]
 21. Парфенов ВА. Постинсультная депрессия: распространенность, патогенез, диагностика и лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012;4(4):84–8. [Parfenov VA. Poststroke depression: prevalence, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Nevrologiya, neiro-psikhiatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;4(4):84–8. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2012-428>.
 22. Chong JY, Lee H-S, Boden-Albala B, et al. Gender differences in self-report of recovery after stroke: The Northern Manhattan Study. *Neurology*. 2006;67:1282–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000238161.71591.e9>.
 23. De Haan EH, Nys GM, van Zandvoort MJ. Cognitive function following stroke and vascular cognitive impairment. *Curr Opin Neurol*. 2006;19:559–64. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.wco.0000247612.21235.d9>.
 24. Cumming TB, Marshall RS, Lazar RM. Stroke, cognitive deficits, and rehabilitation: still an incomplete picture. *Internat J Stroke*. 2013;8:38–45. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1747-4949.2012.00972.x>.
 25. Гусев ЕИ, Камчатнов ПР. Пластичность нервной системы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2004;104(3):73–9. [Gusev EI, Kamchatnov PR. Plasticity of nervous system. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2004;104(3):73–9. (In Russ.)]
 26. Екушева ЕВ, Дамулин ИВ. Реабилитация после инсульта: значение процессов нейропластичности и сенсомоторной интеграции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(12–2):35–41. [Ekusheva EV, Damulin IV. Rehabilitation after stroke: the role of neuroplasticity and sensorimotor integration. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2013;113(12–2):35–41. (In Russ.)]
 27. Проказова ПР, Пирадов МА, Рябинкина ЮВ и др. Роботизированная механотерапия с использованием тренажера MOTomed letto2 в комплексной ранней реабилитации больных с инсультом в отделении реанимации и интенсивной терапии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2013;7(2):11–5. [Prokazova PR, Piradov MA, Ryabinkina YuV, et al. The robotized mechanotherapy with MOTomed letto2 exercise machine use in complex early rehabilitation of patients with a stroke in office of reanimation and intensive therapy. *Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi nevrologii*. 2013;7(2):11–5. (In Russ.)]
 28. Korner-Bitensky N. When does stroke rehabilitation end? *Int J Stroke*. 2013;8(1):8–10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1747-4949.2012.00963.x>.
 29. Bernhardt J, Indredavik B, Langhorne P. When should rehabilitation begin after stroke? *Int J Stroke*. 2013;8(1):5–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/ij.s.12020>.
 30. Dromerick AW, Lang CE, Birkenmeier RL, et al. Very early constraint-induced movement during stroke rehabilitation (VECTORS): a single-center RCT. *Neurology*. 2009;73:195–201. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181ab2b27>.
 31. Oujamaa L, Relave I, Froger J, et al. Rehabilitation of arm function after stroke. Literature review. *Ann Physical Rehabil Med*. 2009;52:269–93. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rehab.2008.10.003>.
 32. Van Spronsen M, Hoogenraad C. Synapse pathology in psychiatric and neurologic disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2010;10:207–14. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11910-010-0104-8>.
 33. Гехт АБ, Бурд ГС, Селихова МВ и др. Нарушения мышечного тонуса и их лечение сирдалудом у больных в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1998;98(10):22–9. [Gekht AB, Burd GS, Selikhova MV, et al. Violations of a muscular tone and their treatment sirdaludy at patients in the early recovery period of an ischemic stroke. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 1998;98(10):22–9. (In Russ.)]
 34. Moller AR. Neural plasticity and disorders of the nervous system. Cambridge etc.: Cambridge University Press; 2006. 394 p. DOI: <http://dx.doi.org/10.1017/CBO9780511616228>.
 35. Rijntjes M. Mechanisms of recovery in stroke patients with hemiparesis or aphasia: new insights, old questions and the meaning of therapies. *Curr Opin Neurol*. 2006;19(1):76–83. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.wco.0000203886.28068.38>.
 36. Onishi H, Sugawara K, Yamashiro K, et al. Neuromagnetic activation following active and passive finger movements. *Brain Behav*. 2013;3(2):178–92. DOI: [10.1002/brb3.126](http://dx.doi.org/10.1002/brb3.126). Epub 2013 Feb 17.
 37. Donkelaar HJ, Lammens M, Wesseling P, et al. Development and malformations of the human pyramidal tract. *J Neurol*. 2004;251:1429–42. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-004-0653-3>.
 38. Bastian J, Nguyenkim J. Dendritic modulation of burst-like firing in sensory neurons. *J Neurophysiol*. 2001;85(1):10–22.
 39. Nudo RJ, Friel KM, Delia SW. Role of sensory deficits in motor impairments after injury to primary motor cortex. *Neuropharmacol*. 2000;39:733–42. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0028-3908\(99\)00254-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0028-3908(99)00254-3).
 40. Scalha TB, Miyasaki E, Lima NM, Borges G. Correlations between motor and sensory functions in upper limb chronic hemiparetics after stroke. *Arq Neuropsiquiatr*. 2011;69(4):624–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2011000500010>.
 41. Carey LM, Abbott DF, Egan GF, et al. Evaluation of brain activation with good and poor motor recovery after stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. 2006;20(1):24–41. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/1545968305283053>.
 42. Voytek B, Davis M, Yago E, et al. Dynamic neuroplasticity after human prefrontal cortex damage. *Neuron*. 2010;68:401–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2010.09.018>.
 43. Spitznagel MB, Tremont G. Cognitive reserve and anosognosia in questionable and mild dementia. *Arch Clin Neuropsychol*. 2005;20:505–15. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.acn.2004.11.003>.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Егоров И.В.

ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия
117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Миофасциальная боль: от Вирхова до наших дней

Мышечная боль не является определенной нозологической формой и привлекает внимание неврологов, ревматологов и врачей других специальностей. Это связано, прежде всего, с высокой частотой возникновения хронического болевого синдрома, приводящего к длительной потере трудоспособности, преимущественно у лиц молодого и среднего возраста. Одной из наиболее частых причин обращения к терапевту и неврологу оказывается боль в нижней части спины, в возникновении которой могут принимать участие три ключевых анатомических «игрока»: фасеточные суставы (при артрозе акцент в лечении следует делать на хондропротекторах), межпозвоночные диски (в случае дископатии клиницисты склоняются в пользу нестероидных противовоспалительных препаратов — НПВП) и мышечный каркас. При этом у 2/3 пациентов с болевыми синдромами в области туловища и конечностей является миофасциальная дисфункция, которая определяется как нарушение функции той или иной мышцы, возникающее в связи с ее перегрузкой и проявляющееся мышечным спазмом, наличием в напряженных мышцах болезненных мышечных уплотнений или локального мышечного гипертонуса и триггерных точек. Игнорирование этого факта приводит к нерациональному назначению обезболивающих и противовоспалительных средств, а в дальнейшем — к увеличению их доз в связи с неэффективностью лечения. Современная терапия миофасциального синдрома носит комплексный характер и включает в себя физиотерапевтические и мануальные методики, а также лечение не только и не столько НПВП, сколько миорелаксантами. Назначение последних требует понимания механизмов действия и уровней влияния различных препаратов этой группы.

Ключевые слова: миофасциальный синдром; триггерные точки; тизанидин; нимесулид; амтолметин гуацил.

Контакты: Илья Вадимович Егоров; ilegor@mail.ru

Для ссылки: Егоров ИВ. Миофасциальная боль: от Вирхова до наших дней. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;(3):75–79.

Myofascial pain: from Virchow's to our days

Egorov I.V.

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia
6, Miklukho-Maklai St., Moscow 117198

Myalgia is not a definite nosological entity and fixes the attention of neurologists, rheumatologists, and physicians in other specialties. This is first of all associated with the high incidence of chronic pain syndrome that leads to long-term disability mainly in young and middle-aged persons. One of the most common reasons for seeking advice from a therapist and neurologist is low back pain that may be due to the involvement of three key anatomical players: facet joints (arthrosis treatment should make an emphasis on chondroprotectors), intervertebral disks (in case of discopathy, clinicians tend to favor nonsteroidal anti-inflammatory drugs — NSAIDs), and a muscular frame. In this case, two thirds of patients with pain syndromes in the trunk and limbs are found to have myofascial dysfunction that is defined as impaired function of one or other muscle, which occurs with its overload and manifests itself as muscle spasm and the presence of painful muscle infiltrations or local muscle hypertonus and trigger points in the tense muscles. Ignoring this fact gives rise to the irrational use of analgesic and anti-inflammatory drugs and further to the increase of their doses because the treatment is ineffective. Modern-day therapy for myofascial syndrome is multimodal and encompasses physiotherapeutic and manual procedures and the use of myorelaxants rather than NSAIDs. To prescribe myorelaxants, it is necessary to understand their mechanisms of action and the effects of different agents in this group.

Key words: myofascial syndrome; trigger points; tizanidine; nimesulide; amtolmetin guacil.

Contact: Ilya Vadimovich Egorov; ilegor@mail.ru

For reference: Egorov IV. Myofascial pain: from Virchow's to our days. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2014;(3):75–79.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-3-75-79>

Боль в спине — одна из самых частых жалоб на приеме у врача, причем далеко не только у невролога, но и у терапевта, и у ревматолога. Добавим сюда урологов, гинекологов, остеопатов, гериатров и др. И вот ведь что наблюдается: как бы много ни писали об этом синдроме в России, в 90 случаях из ста предварительным диагнозом станет дорсопатия — нечто собирательное и неопределенное. По сути, перефразируя классический арифметический прием, «дорсопатию пишем, остеохондроз — в уме».

Эволюцию взглядов в этом вопросе никак нельзя назвать стремительной. С середины XIX в. боль в спине объясняли воспалительным поражением корешков спинномозговых нервов [1, 2], а в первой половине XX в. появилась тенденция связывать ее с патологией межпозвоночных дисков («дискоз», грыжа диска). Именно тогда появился термин «остеохондроз позвоночника», который был популяризован советскими неврологами [3, 4] и фигурировал в диагнозах как у подростков, так и у стариков.

По сути, остеохондроз — это локальный межпозвоноковый процесс, однако на долгое время он был признан «ответственным» за весь самый сложный и вариабельный комплекс болевых, дистрофических и вегетативных синдромов (вплоть до негативного влияния на внутренние органы), вообще наблюдаемых у человека [5]. В нашей стране сложилось устойчивое заблуждение, что остеохондроз позвоночника является основной причиной различных дорсалгий. Между тем признаки дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника обнаруживаются у половины лиц среднего возраста и почти у всех пожилых пациентов, но далеко не всегда эти признаки сопровождаются болью в спине.

В настоящее время, пока заболевание, обусловившее боль в спине, не уточнено, принято ставить диагноз дорсопатии, представляющей собой не какую-то конкретную нозологическую форму, а целую группу заболеваний со схожими клиническими проявлениями [6]. И это при том, что заболевания позвоночника становятся причиной боли лишь в 25% случаев, тогда как в 73% боль связана с болезненными процессами в мягких тканях (как в непосредственной близости от позвоночного столба, так и латеральнее). И 2/3 таких пациентов ставится диагноз миофасциальный синдром [7].

Что же он представляет собой? Это боль, связанная с мышечной дисфункцией на фоне формирования локальных болезненных уплотнений в пораженных мышцах. Русским эквивалентом этого термина является «мышечно-тонический синдром». По мере накопления опыта любой врач, имеющий навык правильной пальпации мышц спины и шеи, начинает безошибочно чувствовать пальцами надутые «желваки» вовлеченных в процесс участков мускулатуры. Впрочем, вскрик пациента будет убедительным свидетельством того, что пальцы специалиста не промахнулись. Как только ни называли эти болезненные участки за последнее столетие! И «мышечной мозолью», и «фиброзитом», и «миогеллезом», и «узелками Корнелиуса—Мюллера», и «очагами нейромиоостеофиброза». Великий Вирхов считал, что эти симптомы вызваны «мышечным ревматизмом». Но самым устойчивым стал термин 70-х годов прошлого века, предложенный Дж. Тревеллом и Д. Симонсом, — «миофасциальные триггерные точки». Исследователи считали, что участки мышечного уплотнения в пределах болезненной мышцы формируются вторично на фоне длительно существующих функциональных расстройств [8].

Итак, по данным зарубежных исследователей, в настоящее время миофасциальный синдром занимает ведущее место среди основных болевых синдромов в общемедицинской практике. Чаще всего он возникает в результате антифизиологической перегрузки мышечного аппарата.

Несколько слов об этиологии этого процесса. В первую очередь рефлекторный спазм как околопозвоночных, так и отдаленных мышц провоцируется раздражением синувентрального нерва, который иннервирует структуры позвоночника и впервые был описан в середине XIX в. известным германским анатомом Губертом фон Лушка. Это был яркий ученый, в 29 лет ставший профессором в Тюбингене, а к 35 годам — директором анатомического института. Анатом и патолог, он оказался первооткрывателем тонкого строения межпозвоночных дисков и дополнительного желчного протока, который может исходить из правой доли печени в ложе желчного пузыря, пионером изучения расщелины верхнего неба («волчьей пасти»). А также именно

Лушка описал веточку спинномозгового корешка, осуществляющую иннервацию позвонка, связочного аппарата и твердой мозговой оболочки на уровне соответствующего спинномозгового сегмента.

Что может вызвать раздражение синувентрального нерва? В первую очередь различные формы дископатий (протрузии, грыжи). В их возникновении нередко весьма значимым фактором оказываются не столько травмы или экстремальные перегрузки, сколько асимметрия тела и разная длина ног. В принципе, такая аномалия развития человеческого тела даже не рассматривается как патологическая в силу своей значительной распространенности [9]. Значение этот фактор имеет тогда, когда разница в длине превышает 1 см, поскольку уже подтверждено, что такая разница является фактором, предрасполагающим к развитию боли в стопе, голени, колене и бедре, а также в поясничном отделе. Своеобразный «перекос» служит причиной постоянного перенапряжения, что и приводит к появлению спазма и развитию триггерных точек. Не следует забывать и о плоскостопии: иногда бывает достаточно использования ортопедических стелек, и боль в спине купируется.

В современном мире актуальным фактором оказываются гиподинамия, сопряженная с длительным напряжением мышц. Речь идет о многочасовой работе за компьютером: долгое сохранение одной и той же позы может активизировать триггерные точки. Именно по этой причине болью в спине так часто страдают люди молодого и среднего возраста. Кроме того, этиологически боль в нижней части спины может быть связана с подъемом и ношением тяжестей, переохлаждением [10], воспалительными заболеваниями внутренних органов [11] и даже носить психосоматический характер [12].

О чем следует расспрашивать пациента? Во-первых, не было ли растяжения мышцы в результате неудачного прыжка, поворота или выполнения какого-то иного «неподготовленного» движения? Как правило, в этом случае боль развивается быстро и больной помнит, какое движение привело к боли. Во-вторых, имеются ли в профессиональной деятельности какие-то стереотипные движения, хроническая перегрузка мышц или стационарные позы, способные приводить к повторной микротравматизации мышц спины? В-третьих, не предшествовали ли появлению болевого синдрома длительная работа нетренированных мышц, использование неудобной мебели или переохлаждение, которые также способствуют и микротравмам, и мышечному спазму.

Стоит обсудить в нескольких словах патогенез миофасциального синдрома. Растяжение мышцы происходит при любом ее сокращении. Начинаясь в лучшей иннервируемой зоне брюшка, волна возбуждения доходит до конечных участков мышцы, когда они уже оказываются растянутыми. В особенности неблагоприятны в этом отношении мышцы со сложной внутренней архитектурой. Схожая ситуация может содействовать повреждению мышечных волокон и выходу ионов кальция из саркоплазматического ретикулума [13]. Обычное поступление энергии от аденозинтрифосфата и избыток ионов кальция поддерживают устойчивое сокращение саркомеров, вовлеченных в патологический процесс, без участия нервной системы. Именно таким образом и формируется триггерная точка, причем окружающая ее мышечная ткань оказывается перерастянутой даже в условиях покоя. Ситуация может усугубиться тем, что в эту зону попадет проприоцептор мышцы — веретено, участвующее в рефлек-

торной регуляции тонуса. В данных условиях один конец веретена будет растянут, а другой относительно сжат, что приводит к искажению проприоцептивной импульсации. Возникает патологическое спинально-стволовое кольцо возбуждения, и вокруг триггерной точки появляется участок локального мышечного гипертонуса уже за счет импульсации из центральной нервной системы (ЦНС) [14].

Выделяют активные и латентные триггерные точки [15]. Активная является непосредственным источником боли. Латентная проявляется болью только при ее пальпации. Важно то, что надавливание на триггерную точку вызывает боль не только местно, но и в удаленном, хотя и строго определенном месте — так называемый болевой паттерн. Пациент непроизвольно пытается устранить вызвавший боль раздражитель — «симптом прыжка», который является характерным признаком миофасциального синдрома [16].

Миофасциальная боль нередко сопровождается истерией, а иногда и депрессию [17]. Надо сказать, что все чаще причиной разбираемого состояния исследователи называют стрессы, считая их пусковым моментом почти в четверти всех случаев.

Важными оказываются некоторые вегетативные симптомы: локальный спазм сосудов, локальный гипергидроз, пиломоторная активность («гусиная кожа»). Парестезии могут быть эквивалентами болевых феноменов в отраженной зоне. Нередко у таких пациентов отмечаются нарушения сна.

В 1989 г. были предложены диагностические критерии миофасциального синдрома [8]:

I. «Большие» критерии (необходимо наличие всех пяти):

- жалобы на локальную или регионарную боль,
- ограничение объема движений,
- пальпируемый в пораженной мышце «тугой» тяж,
- участок повышенной чувствительности в пределах «тулого» тяжа (триггерная точка),
- характерная для данной пораженной мышцы зона отраженной боли.

II. «Малые» критерии (необходимо наличие одного из трех):

- воспроизводимость боли при стимуляции триггерных точек,
- вздрагивание при пальпации триггерной точки пораженной мышцы,
- уменьшение боли при растяжении пораженной мышцы.

Кратко рассмотрим терапевтические подходы. Цель лечения заключается в длительной релаксации пораженной мышцы с «разрушением» триггерных точек [18]. Это в первую очередь достигается созданием покоя пораженным мышцам с исключением их активной работы и длительных статичных перенапряжений. Согревание мышцы может помочь ее расслабить, для этого могут использоваться аппликации «разогревающих» мазей, гелей, а также горячие влажные обертывания пораженной мышцы, влажные теплые компрессы. При наличии определенных навыков триггерную точку можно механически разрушить инъекцией анестетиков (новокаин, лидокаин), которые укорачивают период боли, связанный с процедурой.

Замечательный эффект оказывает физиотерапия практически в любом виде: ультрафиолетовое облучение сегментарных зон позвоночника и зон проекции болей, низкочастотная магнитотерапия, магнито-лазерная и

ультразвуковая терапия, диадинамические и синусоидальные модулированные токи, ультрафонофорез и др. [19, 20]. Безусловно достойны внимания остеопатические пособия [21].

Весьма оправданно назначение миорелаксантов, которые, разрывая порочный круг «боль — мышечный спазм — боль», снижают патологически повышенный мышечный тонус и увеличивают объем активных движений. Несколько месяцев назад я — терапевт — был поражен рассказом пациентки: от длительной боли в шее ее спасла косметолог. Каким образом? Она однократно ввела своей клиентке в самую болезненную точку препарат, созданный на основе ботулотоксина. Сама инъекция была очень болезненной, но затем самочувствие значительно улучшилось благодаря действию миорелаксанта. Уже вечером, изучив материалы по этому вопросу в интернете, я выяснил, что такое лечение широко обсуждается и используется в мире [22, 23]. А собственно, чему я удивился, если уже много лет рекомендую своим пациентам достойную альтернативу — тизанидин.

Тизанидин (сирдалуд) позволяет разорвать порочный круг «боль — мышечный спазм — боль». Назначение препарата снижает напряжение мышц, улучшает подвижность пациента, облегчает проведение массажа, лечебной физкультуры. Он обладает не только мышечно-релаксирующим, но и анальгетическим эффектом [24], что связано с непосредственным влиянием на передающие боль структуры ЦНС. Есть данные о том, что тизанидин, кроме того, защищает слизистую оболочку желудка от негативного воздействия нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), действуя через центральные α -адренергические пути, при этом тормозя выработку желудочного секрета [25]. Это предотвращает аспирин-обусловленные изменения гликопротеинов и повреждение слизистой оболочки желудка, из-за чего уменьшается риск образования язв [26].

Обычно тизанидин назначают в дозе 4–8 мг/сут в течение 2 нед. Доза подбирается с учетом индивидуальных особенностей пациента, начальная доза может составлять 2 мг и рекомендуется на ночь, в дальнейшем постепенное увеличение до 2–4 мг 3 раза в сутки способно минимизировать риск развития побочных эффектов. В тяжелых случаях возможно дополнительно назначение 2–4 мг (предпочтительно перед сном из-за возможного усиления сонливости). Препарат назначают на ночь для улучшения сна и эмоционального фона пациента, что облегчает течение заболевания [27]. Таблетки 2 и 4 мг могут быть разделены на две равные части.

При прекращении терапии тизанидином с целью уменьшения риска развития рикошетной гипертензии и тахикардии следует медленно снижать дозу до полной отмены препарата, в особенности у пациентов, получающих высокие дозы препарата в течение длительного времени.

Но все же первостепенными средствами являются НПВП. Выраженный болевой синдром — повод для назначения кеторолака, давно известного и апробированного НПВП со значительным анальгезирующим эффектом. Хотя его противовоспалительная активность не очень выражена, но обезболивающая мощность превосходит большинство препаратов обсуждаемой группы и сравнима с таковой наркотических анальгетиков. Препарат не обладает седативным и анксиолитическим действием, не вызывает эйфории, для него не характерно развитие лекарственной зависимо-

сти и спазма гладкой мускулатуры внутренних органов. Кеторол выпускается в трех формах: таблетки для приема внутрь по 10 мг; раствор для парентерального введения в ампулах по 30 мг/1 мл; 2% Кеторол®-гель (новая форма выпуска) для местного применения, что удобно как для пациента, так и для врача, определяющего схему лечения.

Самым высокоселективным средством из числа доступных НПВП является нимесулид, брендовый препарат которого Найз хорошо известен врачам уже много лет [28].

Общий механизм его действия известен и универсален: нимесулид, дифференцированно блокируя распад арахидоновой кислоты, уменьшает концентрацию короткоживущего простагландина H_2 и, стало быть, основного продукта его метаболизма — важного медиатора воспаления простагландина E_2 . Но мало того, что это происходит непосредственно в очаге воспаления, — нимесулид обратимо ингибирует образование простагландина E_2 в восходящих путях ноцицептивной системы, включая пути проведения болевых импульсов в спинном мозге [29]. При этом частота осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта при приеме препарата минимальна.

Вместе с тем препарат имеет целый ряд фармакологических особенностей, отличающих его от прочих представителей обсуждаемой группы. Так, целый ряд селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (в первую очередь вальдекоксиб, а также изъятый из продажи в 2004 г. рофекоксиб) оказывают выраженный протромботический эффект, в связи с чем их длительное применение ассоциировано с повышенным риском тромботических (в первую очередь коронарных) осложнений, тогда как нимесулид лишен указанного кардиотоксического действия [30]. Кроме того, нимесулид подавляет синтез и поступление в ткани целого ряда провоспалительных веществ, по своей химической структуре не связанных с метаболизмом арахидоновой кислоты, в частности фактора некроза опухоли α .

Наконец, давно ожидаемым событием стало появление в России нового уникального препарата — найзилата, которым уже около 15 лет пользуются терапевты, неврологи и ревматологи Европы [31]. Его действующее вещество с непривычным на слух названием «амтолметин гуацил» является пролекарством, в основу которого лег неселективный НПВП толметин — препарат, который никогда не был представлен на российском рынке, однако нашел широкое применение во многих странах, в том числе в США. Отличительной особенностью толметина является выраженный обезболивающий и противовоспалительный эффект, а влияние на таламические центры болевой чувствительности дает этому препарату дополнительные преимущества перед неселективными НПВП. После того как к молекуле толметина добавили ванилиновую группу, пролекарство «амтолметин гуацил» обрело поистине уникальные свойства — препарат сохранил так высоко ценимые специалистами плюсы неселективных НПВП (т. е. высочайшую обезболивающую активность), при этом риск развития побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта оказался значительно ниже [32].

Выработка оксида азота и пептида, кодируемого геном кальцитонина, в значительной степени компенсируют снижение выработки физиологических простагландинов и нивелируют отрицательное действие толметина на слизистую оболочку желудка и кишечника [33]. Найзилат® настолько безопасен, что, согласно инструкции, должен приниматься натощак.

Спина нередко оказывается под ударом. В нее не только стреляют, но и провожают «косыми взглядами». Конфуций когда-то заметил: «Если люди плюют тебе в спину, значит, ты впереди!». Но не всегда человеку от этого легче. Комплексное современное лечение способно не только принести облегчение, но и «чудотворно» вмешаться в патогенетические аспекты миофасциального синдрома.

ЛИТЕРАТУРА

- Antie D. Neuralgia and the diseases that resemble it. London: Borenstein; 1885.
- Dejerine J avec le collaboration de Dejerine-Klümpke. Anatomie des centres nerveux vol. Paris: Rueff; 1895–1901.
- Клионер ИЛ. Старческие и дегенеративные изменения в суставах и позвоночнике. Москва: Медгиз; 1962. 151 с. [Klioner IL. *Starsheskie i degenerativnye izmeneniya v sustavakh i pozvonochnike* [Senile and degenerate changes in joints and backbone]. Moscow: Medgiz; 1962. 151 p.]
- Попелянский ЯЮ. Вертебральные синдромы поясничного остеохондроза. Казань: Издательство Казанского Университета; 1974. Т. 1. 282 с. [Popelyanskiy YaYu. *Vertebral'nye sindromy poyasnichnogo osteokhondroza* [Vertebralny syndromes of lumbar osteochondrosis]. Kazan': Izdatel'stvo Kazanskogo Universiteta; 1974. Vol. 1. 282 p.]
- Скоромец АА, Скоромец ТА, Шумилина АП. Остеохондроз дисков: новые взгляды на патогенез неврологических синдромов. Неврологический журнал. 1997;(6):53–6. [Skoromets AA, Skoromets TA, Shumilina AP. Osteochondrosis of disks: new views on pathogenesis of neurologic syndromes. *Nevrologicheskii zhurnal*. 1997;(6):53–6. (In Russ.)]
- Федин АИ. Дорсопатии (классификация и диагностика). Атмосфера. Нервные болезни. 2002;(2):2–8. [Fedin AI. Dorsopatiya (classification and diagnostics). *Atmosfera. Nervnye bolezni*. 2002;(2):2–8. (In Russ.)]
- Bron C, Dommerholt JD. Etiology of myofascial trigger points. *Curr Pain Headache Rep*. 2012 Oct;16(5):439–44. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11916-012-0289-4>.
- Тревелл ДжГ, Симонс ДГ. Миофасциальные боли. Пер. с англ. Москва: Медицина; 1989. Т. 1. 240 с. [Trevell DzhG, Simons DG. *Miofastsial'nye boli* [Miofastsialny pains]. Translation from English. Moscow: Meditsina; 1989. Vol. 1. 240 p.]
- Huynh AM, Aubin CE, Rajwani T, et al. Pedicle growth asymmetry as a cause of adolescent idiopathic scoliosis: a biomechanical study. *Eur Spine J*. 2007 Apr;16(4):523–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00586-006-0235-4>.
- Malanga GA, Cruz Colon EJ. Myofascial low back pain: a review. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2010 Nov;21(4):711–24. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pmr.2010.07.003>.
- Westesson KE, Shoskes DA. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and pelvic floor spasm: can we diagnose and treat? *Curr Urol Rep*. 2010 Jul;11(4):261–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11934-010-0111-y>.
- Schmitter M, Keller L, Giannakopoulos N, et al. Chronic stress in myofascial pain patients. *Clin Oral Investig*. 2010 Oct;14(5):593–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00784-009-0330-0>.
- Kuan TS. Current studies on myofascial pain syndrome. *Curr Pain Headache Rep*. 2009 Oct;13(5):365–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11916-009-0059-0>.
- Partanen JV, Ojala TA, Arokoski JP. Myofascial syndrome and pain: A neurophysiological approach. *Pathophysiology*. 2010 Feb;17(1):19–28. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pathophys.2009.05.001>.
- Lavelle ED, Lavelle W, Smith HS. Myofascial trigger points. *Anesthesiol Clin*. 2007 Dec;25(4):841–51. DOI:

- <http://dx.doi.org/10.1016/j.anclin.2007.07.003>
16. Niddam DM, Chan RC, Lee SH, et al. Central modulation of pain evoked from myofascial trigger point. *Clin J Pain*. 2007 Jun;23(5):440–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/AJP.0b013e318058accb>.
 17. Yap EC. Myofascial pain – an overview. *Ann Acad Med Singapore*. 2007 Jan;36(1):43–8.
 18. Hong CZ. Treatment of myofascial pain syndrome. *Curr Pain Headache Rep*. 2006 Oct;10(5):345–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11916-006-0058-3>.
 19. Dogan SK, Evchik D, Baser OC. Comparison the efficacy of phonophoresis and ultrasound therapy in myofascial pain syndrome. *Rheumatol Int*. 2011 Sep;31(9):1203–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-010-1419-0>.
 20. Carrasco TG, Guerisoli LD, Guerisoli DM, Mazzetto MO. Evaluation of low intensity laser therapy in myofascial pain syndrome. *Cranio*. 2009 Oct;27(4):243–7.
 21. Vernon H, Schneider M. Chiropractic management of myofascial trigger points and myofascial pain syndrome: a systematic review of the literature. *J Manipulative Physiol Ther*. 2009 Jan;32(1):14–24. DOI: [10.1016/j.jmpt.2008.06.012](http://dx.doi.org/10.1016/j.jmpt.2008.06.012).
 22. Sidebottom AJ, Patel AA, Amin J. Botulinum injection for the management of myofascial pain in the masticatory muscles. A prospective outcome study. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2013 Apr;51(3):199–205.
 23. Gerwin R. Botulinum toxin treatment of myofascial pain: a critical review of the literature. *Curr Pain Headache Rep*. 2012 Oct;16(5):413–22. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11916-012-0287-6>.
 24. Davies J, Quinlan JE. Selective inhibition of responses of feline dorsal horn neurones to noxious cutaneous stimuli by tizanidine (DS103-282) and noradrenaline: involvement of alpha 2-adrenoceptors. *Neurosci*. 1985;16(3):673–76. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0306-4522\(85\)90200-3](http://dx.doi.org/10.1016/0306-4522(85)90200-3).
 25. Maeda-Hagiwara M, Watanabe H, Kanaoka R, Watanabe K. Reduction of centrally-stimulated gastric acid secretion by tizanidine, a new imidazoline derivative, in anesthetized rats. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1985;277(2):321–7.
 26. Berry H, Hutchinson DR. Tizanidine and ibuprofen in acute low-back pain: Results of a double-blind multicentre study in general practice. *J Int Med Res*. 1988;16(2):83–91.
 27. Данилов АБ. Возможности применения тизанидина в клинической практике. Русский медицинский журнал. 2009;17(20):1370–6. [Danilov AB. Possibilities of application of a tizanidin in clinical practice. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2009;17(20):1370–6. (In Russ.)]
 28. 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 (Phila Pa 1976)*. 2000;25(12):579–85. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00007632-200006150-00019>.
 29. Ilic K, Sefik M, Jankovic S. Efficacy and safety of two generic copies of nimesulide in patients with low back pain or knee osteoarthritis. *Reumatismo*. 2009;61(1):27–33.
 30. Suleyman H, Cadirci E, Albayrak A. Nimesulide is a selective COX-2 inhibitory, atypical non-steroidal anti-inflammatory drug. *Curr Med Chem*. 2008;15:278–83. DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/092986708783497247>.
 31. Marcolongo R, Frediani B, Biasi G, et al. A meta-analysis of the tolerability of amtolmetin guacil, a novel, effective nonsteroidal anti-inflammatory drug, compared with established agents. *Clin Drug Invest*. 1999 Feb;17(2):89–96. DOI: <http://dx.doi.org/10.2165/00044011-199917020-00002>.
 32. Егоров ИВ. Найзилат – новый НПВП с эффективностью диклофенака и безопасностью коксибов. Поликлиника. 2013;(4):66–7. [Egorov IV. Nayzilat – new NPVP with efficiency of diclofenac and safety koksibov. *Poliklinika*. 2013;(4):66–7. (In Russ.)]
 33. Coruzzi G, Coppelli G, Spaggiari S, et al. Gastroprotective effects of amtolmetin guacyl: a new non-steroidal anti-inflammatory drug that activates inducible gastric nitric oxide synthase. *Dig Liver Dis*. 2002 Jun;34(6):403–10. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1590-8658\(02\)80037-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1590-8658(02)80037-8).

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

Обухова А.В.

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Современная терапия болезни Паркинсона

Основной целью терапии болезни Паркинсона (БП) является коррекция дефицита дофамина в nigrostriarной системе. В настоящее время применяются главным образом препараты леводопы и агонисты дофаминовых рецепторов (АДР), которые назначают с учетом возраста пациента и тяжести заболевания. Несмотря на то что препараты леводопы являются «золотым стандартом» терапии, их длительное использование ведет к развитию осложнений в виде моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий. Современные АДР являются препаратами выбора для терапии ранних стадий БП, так как по эффективности не уступают препаратам леводопы. На развернутых стадиях БП АДР используются с целью усиления терапии и коррекции уже развившихся моторных флуктуаций и дискинезий. Одним из наиболее широко применяемых представителей неэрголиновых АДР является прамипексол. В статье анализируются эффективность применения препарата как в виде монотерапии, так и в составе комбинированного лечения, его влияние на тремор и депрессию при БП. Отдельно рассмотрена новая форма прамипексола с длительным (продолжительным) высвобождением. Обе формы прамипексола, немедленного и постепенного высвобождения, содержат одну и ту же активную субстанцию, имеют похожий профиль взаимодействия с дофаминовыми рецепторами, отличие состоит лишь в скорости высвобождения активного вещества из таблетки. Преимуществами новой формы являются более стабильная концентрация препарата в плазме и 24-часовая продолжительность действия, что обеспечивает постоянную дофаминергическую стимуляцию постсинаптических рецепторов для профилактики возникновения и терапии уже развившихся двигательных осложнений. Применение препарата с постепенным высвобождением один раз в день упрощает схему лечения и повышает приверженность больных терапии.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; агонисты дофаминовых рецепторов.

Контакты: Анастасия Васильевна Обухова; nasta-duk@yandex.ru

Для ссылки: Обухова А.В. Современная терапия болезни Паркинсона. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;(3):80–84.

Current therapy for Parkinson's disease

Obukhova A. V.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

The main goal of therapy for Parkinson's disease (PD) is to correct dopamine deficiency in the nigrostriatal system. Levodopa preparations and dopamine receptor agonists (DRAs) that are prescribed with regards to patient age and disease severity are mainly used now. Notwithstanding the fact that levodopa preparations are the gold standard of therapy, their long-term use gives rise to complications as motor fluctuations and drug-induced dyskinesias. The currently available DRAs are the drugs of choice for the therapy of early-stage PD as they are as effective as levodopa preparations. In extensive-stage PD, DRAs are used to enhance the therapy and correction of developed motor fluctuations and dyskinesias. Pramipexole is one of the most commonly used representatives of non-ergoline DRAs. The paper analyzes the efficacy of the medication used as both monotherapy and part of combined therapy, its effect on tremor and depression in PD. A novel extended-release formulation of pramipexole is considered separately. Both immediate- and extended-release pramipexole formulations contain the same active ingredient and have the same dopamine-receptor interaction profile, but differ in the tablet release rate of the active ingredient. The advantages of the novel formulation are its more steady-state plasma concentration and 24-hour action, which ensures continuous dopaminergic stimulation of postsynaptic receptors to prevent and treat already developed motor complications. The once-daily extended-release formulation of the drug makes its treatment regimen easier and patient compliance higher.

Key words: Parkinson's disease; dopamine receptor agonists.

Contact: Anastasia Vasilyevna Obukhova; nasta-duk@yandex.ru

For reference: Obukhova A. V. Current therapy for Parkinson's disease. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2014;(3):80–84.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-3-80-84>

Болезнь Паркинсона (БП) — хроническое прогрессирующее заболевание головного мозга, связанное с преимущественной дегенерацией дофаминергических нейронов черной субстанции. Многолетнее изучение патофизиологических механизмов БП сформировало подходы к терапии

данной патологии, основанные в наибольшей степени на коррекции дефицита дофамина в nigrostriarной системе. В настоящее время в клинической практике используются несколько групп препаратов, оказывающих влияние на дофаминергические системы головного мозга. Метаболиче-

ский предшественник дофамина леводопа является основой противопаркинсонической лекарственной терапии с конца 60-х годов прошлого века, когда этот препарат появился в арсенале неврологов. Учитывая, что при применении леводопы в чистом виде развивается большое количество периферических побочных эффектов, используются двухкомпонентные препараты, имеющие в своем составе ингибиторы ДОФА-декарбоксилазы (ДДК) — карбидопу или бенсеразид, которые снижают периферическое декарбоксилирование дофамина. Применение ингибитора катехоламин-О-метилтрансферазы (КОМТ) также позволяет уменьшить периферический распад леводопы, тем самым удлиняя период ее полужизни в плазме крови. Для замедления метаболического распада дофамина непосредственно в синапсе используют препараты, блокирующие фермент моноаминоксидазу В (МАО-В).

Препараты леводопы в настоящее время являются наиболее эффективным средством лечения БП — «золотым стандартом» терапии. Их открытие и активное использование в клинической практике позволило более чем в два раза увеличить продолжительность жизни и значительно улучшить качество жизни пациентов с этим заболеванием [1]. К сожалению, как показала многолетняя практика применения, при лечении леводопой через несколько лет у большинства больных развиваются центральные побочные эффекты в виде двигательных флуктуаций и лекарственных дискинезий. Эти явления значительно видоизменяют клиническую картину и служат одним из наиболее инвалидизирующих факторов на поздних стадиях заболевания. Таким образом, по мере прогрессирования болезни врач сталкивается не только с ее классическими проявлениями в виде гипокинезии, ригидности и тремора, но и с теми осложнениями, которые возникают в результате терапии.

Решение одних вопросов поставило перед исследователями новые, что послужило стимулом к активному изучению механизма развития флуктуаций и дискинезий, а также поиску новых препаратов, сравнимых по эффективности с леводопой и способных ее частично или полностью заменить.

Результаты многолетних исследований продемонстрировали связь развития двигательных флуктуаций со степенью дегенерации нигростриарных нейронов. Известно, что леводопа имеет короткий период полувыведения из плазмы крови — около 90 мин, поэтому на фоне приема отдельных доз в течение суток наблюдаются колебания концентрации препарата в крови. На ранних стадиях заболевания, при сохранении определенного количества нигростриарных нейронов, экзогенный дофамин, образованный из леводопы, накапливается в пресинаптических окончаниях этих нейронов, а затем постепенно высвобождается в синаптическую щель. По мере прогрессирования заболевания уменьшается количество стриарных нейронов и их терминалей, утрачивается их «буферная» функция, т. е. способность накапливать и стабильно высвобождать дофамин, образованный из леводопы. Таким образом, концентрация дофамина в базальных ганглиях попадает в зависимость от колебаний уровня леводопы в плазме крови [2, 3]. Вскоре после приема очередной дозы концентрация леводопы резко повышается, затем быстро падает, при этом дофаминовые рецепторы подвергаются активации то высокого, то низкого уровня, что в конце концов изменяет их чувствительность, а также функциональное состояние базальных ган-

глиев. Дальнейшие эксперименты на животных и исследования с участием больных привели к формированию концепции «постоянной дофаминергической стимуляции», которая основана на предположении, что непрерывная доставка дофаминергического препарата позволит предотвратить двигательные флуктуации за счет тонической, т. е. более физиологичной, стимуляции рецепторов. Эффективность данной теории была подтверждена на практике с помощью постоянной внутривенной инфузии леводопы, что позволило нивелировать двигательные осложнения у пациентов с поздними стадиями БП [4]. Однако технические сложности данного метода лечения не позволили внедрить его в клиническую практику.

Таким образом, уже через 10 лет после начала практического применения препаратов леводопы была поставлена задача поиска новых лекарственных средств, действующих в обход неуклонно погибающих нигростриарных нейронов, т. е. непосредственно стимулирующих дофаминовые рецепторы. Такими препаратами, воспроизводящими эффект дофамина, стали агонисты дофаминовых рецепторов (АДР).

Первыми агонистами дофаминовых рецепторов были производные алкалоидов спорыньи, или эрголиновые, в частности бромокriptин. Однако он существенно уступал леводопе по влиянию на основные симптомы паркинсонизма и, кроме того, гораздо чаще приводил к возникновению тошноты, рвоты, ортостатической гипотензии. При длительном приеме эрголиновых АДР были отмечены случаи развития фиброза клапанов сердца, легких и забрюшинного пространства. В связи с этим встал вопрос о разработке новых препаратов, имеющих более высокое сродство к дофаминовым рецепторам и обладающих более высокой безопасностью при длительном применении.

Появление неэрголиновых АДР, таких как прамипексол и ропинирол, позволило существенно пересмотреть тактику ведения пациентов с БП. У пациентов на развернутых стадиях болезни, получающих препараты леводопы, добавление АДР позволило уменьшить их дозу и, следовательно, снизить риск развития и выраженность моторных флуктуаций и дискинезий. В дальнейшем было показано, что данный класс препаратов при использовании в виде монотерапии на начальных стадиях заболевания по эффективности не уступает препаратам леводопы и позволяет отсрочить их назначение.

К преимуществам АДР относятся:

- более длительный (по сравнению с леводопой) период полужизни и более стабильная стимуляция дофаминовых рецепторов;
- меньший риск развития моторных флуктуаций и дискинезий;
- отчетливая эффективность в отношении тремора;
- отсутствие конкуренции с пищевыми аминокислотами, что позволяет принимать препараты вне зависимости от приема пищи;
- отсутствие необходимости дальнейшего метаболизма в ЦНС;
- антидепрессивный эффект некоторых препаратов.

Одним из наиболее эффективных препаратов этой группы является прамипексол — синтетический неэрголиновый АДР, преимущественно действующий на D₂-подтип D₂-дофаминовых рецепторов в стриатуме и лимбической системе.

Прамипексол с 1997 г. одобрен к применению в США, а с 1998 г. — в большинстве европейских стран. В настоящее время среди всех используемых в мире АДР он является наиболее часто назначаемым при БП препаратом, как в виде монотерапии, так и в комбинации с препаратами леводопы. Клиническая эффективность прамипексола доказана в нескольких рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях, как у нас в стране, так и за рубежом [5–9]. На ранних стадиях заболевания эффективность современных АДР, в том числе прамипексола, максимально приближается к эффекту леводопы, что позволяет отсрочить ее назначение на несколько лет, тем самым снизив риск развития флуктуаций и дискинезий [10, 11].

Крупное рандомизированное исследование с участием 300 больных с ранней стадией БП показало, что через 4 года у 74% пациентов, начавших лечение с леводопы, развились различные дофаминергические осложнения (феномен истощения дозы, феномен включения-выключения, дискинезии), а в группе получавших в начале исследования прамипексол таких пациентов было 52%. Различия в результатах между группами было наиболее впечатляющим в отношении дискинезий (54% в группе леводопы и 25% в группе прамипексола) [12]. Несмотря на то что в группе пациентов, начавших терапию с леводопы, наблюдалось чуть более значительное улучшение двигательных функций на протяжении всего исследования, чем в группе первоначально принимавших прамипексол, качество жизни пациентов обеих групп существенно не различалось [12]. Доказана эффективность не только монотерапии прамипексолом на ранних стадиях БП, но и комбинированной терапии прамипексолом с препаратами леводопы у больных на развернутых и поздних стадиях заболевания. Добавление прамипексола позволяет уменьшить выраженность моторных флуктуаций и дискинезий, наблюдающихся при длительном приеме препаратов леводопы [13–16].

Следует отметить влияние прамипексола на тремор — инвалидизирующий симптом, нередко достаточно резистентный к традиционной противопаркинсонической терапии. Это свойство препарата было продемонстрировано в нескольких мультицентровых исследованиях как на ранних, так и на развернутых стадиях заболевания [17–19].

В последние годы внимание исследователей привлекает изучение не только моторных симптомов БП, но и немоторных проявлений, которые оказывают существенное влияние на качество жизни пациентов. Особое внимание уделяется ранней диагностике и терапии нервно-психических нарушений, представленных эмоциональными, когнитивными и психотическими расстройствами. Данные проявления затрудняют уход за пациентами, утяжеляют течение и, в конечном счете, ухудшают прогноз заболевания. Благодаря селективной стимуляции D3-рецепторов в мезолимбической дофаминергической системе прамипексол положительно влияет на нейропсихологический статус и уменьшает степень выраженности депрессивного синдрома у пациентов с БП [20–23].

Помимо разработки новых лекарственных средств для терапии БП, происходит совершенствование способа и скорости доставки уже известных, хорошо зарекомендовавших себя веществ. Учитывая концепцию постоянной дофаминергической стимуляции, разработка более совершенных лекарственных форм направлена на синтез препаратов,

обеспечивающих стабильную стимуляцию дофаминовых рецепторов. С этой точки зрения интересным и перспективным представляется внедрение пролонгированных форм некоторых представителей группы АДР.

Начиная с 2007 г. было проведено несколько крупных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований новой формы прамипексола длительного высвобождения. Эта новая лекарственная форма предполагает однократный прием в течение суток, в отличие от традиционной формы прамипексола с немедленным высвобождением, использование которой требовало трехкратного приема в течение дня. Активное действующее вещество в таблетках замедленного высвобождения то же, что и стандартных формах, с периодом полувыведения в плазме 8–12 ч. Различие состоит лишь в скорости высвобождения активного вещества, что обусловлено особой структурой таблетки: это матриксная таблетка, в которой активное вещество равномерно распределено в полимерном матриксе. При попадании в желудочно-кишечный тракт полимерный матрикс набухает, превращаясь в гель, который равномерно высвобождает прамипексол. Прамипексол хорошо растворяется в жидкой среде вне зависимости от уровня ее pH и выделяется из матрикса на протяжении всего желудочно-кишечного тракта. Выделение активного вещества не зависит от секреции желудочного сока и моторики кишечника [24, 25].

Очевидные преимущества таких препаратов — более стабильная концентрация в плазме на протяжении суток, что повышает эффективность лечения в ночное время и в ранние утренние часы, более простая схема приема и, соответственно, более высокая приверженность пациентов лечению. Помимо этого рассматривается возможность лучшей переносимости в связи с меньшей амплитудой колебаний концентрации в плазме и меньшим эффектом пиковой концентрации [25, 26].

Активному внедрению препарата в клиническую практику предшествовало большое количество исследований по изучению эффективности и переносимости новой формы как на ранних, так и на поздних стадиях заболевания, по подтверждению эквивалентности равных доз прамипексола немедленного высвобождения и прамипексола пролонгированного высвобождения, а также возможности перехода от одной формы к другой при сохранной эффективности [27–33].

Во многих работах было продемонстрировано, что по эффективности и переносимости новая пролонгированная форма препарата не отличается от хорошо зарекомендовавшего себя прамипексола немедленного высвобождения [34, 35].

Существенную роль в достижении оптимальных результатов лечения играет приверженность пациентов терапии. Известно, что при БП этот показатель довольно низок и не превышает 50% [36]. Одним из методов повышения приверженности терапии является упрощение графика приема препаратов, в том числе за счет уменьшения кратности приема при использовании комбинированных лекарственных средств или препаратов пролонгированного действия [37, 38].

При проведении клинических исследований по сравнению традиционной и пролонгированной форм прамипексола пациентам задавался вопрос об удобстве использования каждой из форм. Среди пациентов с ранней стадией БП почти 94% респондентов отдали предпочтение пре-

парату с однократным приемом, аналогичная картина наблюдалась среди больных с развернутыми стадиями болезни: пролонгированную форму выбрали 89% участников опроса. При этом интересно, что пациенты с развернутыми стадиями БП, получающие препараты леводопы в сочетании с другими противопаркинсоническими препаратами в многократном режиме, все равно отметили удобство однократного приема [39].

При выборе противопаркинсонического препарата необходимо учитывать многие факторы: возраст больного, степень функционального дефекта, наличие или отсутствие когнитивных расстройств, сопутствующие заболевания, стоимость лечения, социально-экономические факторы. В прошлом году Центром фармакоэкономических исследований был опубликован анализ фармакоэкономических показателей эффективности, полезности и выгоды затрат у пациентов с БП при применении противопаркинсонических препаратов в режиме монотерапии [40]. Препараты леводопы в данном исследовании не рассматривались, расчеты проводились с использованием препаратов из группы АДР и ингибиторов МАО. Фармакоэкономический анализ пока-

зал, что прамипексол пролонгированного высвобождения (мирапекс ПД) имеет наименьший показатель эффективности затрат (СЕР), равный 57 572 руб. за одного пациента, ответившего на противопаркинсоническую терапию, в год. Таким образом, препарат мирапекс ПД является наиболее эффективным противопаркинсоническим препаратом с клинико-экономической точки зрения. Данное исследование было выполнено с использованием оригинальных препаратов, и полученные результаты не могут быть перенесены на дженерики.

В заключение следует еще раз отметить главные преимущества пролонгированной формы прамипексола. Новая форма препарата с замедленным высвобождением активного вещества в первую очередь означает новые преимущества для пациентов. Возможность однократного приема по сравнению с приемом три раза в сутки повышает приверженность больных терапии и уменьшает частоту пропусков приема дозы. Помимо этого, постепенное высвобождение препарата позволяет обеспечивать более равномерную стимуляцию дофаминовых рецепторов и в результате более эффективно контролировать симптомы заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Артемьев ДВ. Эволюция дофаминергической терапии болезни Паркинсона. В кн.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей. Под ред. С.Н. Иллариошкина, Н.Н. Яхно. Москва: НЦН РАМН; 2008. С. 147–50. [Artem'ev DV. Evolution of dopaminergic therapy of an illness of Parkinson. In: *Bolezni' Parkinsona i rasstroistva dvizhenii. Rukovodstvo dlya vrachei* [Parkinson's illness and disorders of the movements. The guide for doctors]. Illarioshkin SN, Yakhno NN, etidors. Moscow: NTsN RAMN; 2008. P. 147–50.]
2. Claveria LE, Calne DB, Allen JG. «On-off» phenomena related to high plasma levodopa. *Br Med J*. 1973;2(5867):641–3. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.2.5867.641>.
3. Tolosa ES, Martin WE, Cohen HP, Jacobson RL. Patterns of clinical response and plasma dopa levels in Parkinson's disease. *Neurology*. 1975 Feb;25(2):177–83. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.25.2.177>.
4. Quinn N, Parkes JD, Marsden CD. Control of on/off phenomenon by continuous intravenous infusion of levodopa. *Neurology*. 1984 Sep;34(9):1131–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.34.9.1131>.
5. Федорова НВ, Кулуа ТК. Опыт применения прамипексола в лечении болезни Паркинсона. *Consilium Medicum*. 2007;9(2):103–7. [Fedorova NV, Kulua TK. Experience of application of a pramipexol in treatment of an illness of Parkinson. *Consilium Medicum*. 2007;9(2):103–7. (In Russ.)]
6. Яхно НН, Нодель МР, Федорова НВ и др. Эффективность и переносимость прамипексола (Мирапекса) при продолжительной терапии у пациентов с болезнью Паркинсона. *Неврологический журнал*. 2004;9(3):25–30. [Yakhno NN, Nodel' MR, Fedorova NV, et al. Efficacy and tolerance of pramipexol (mirapex) in long-term therapy of patients with Parkinson's disease. *Neurologicheskii zhurnal*. 2004;9(3):25–30. (In Russ.)]
7. Иллариошкин СН, Иванова-Смоленская ИА, Загоровская ТБ и др. Семилетний опыт применения Мирапекса у больных с различными формами первичного паркинсонизма. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2006;106(11):1–8. [Illarioshkin SN, Ivanova-Smolenskaya IA, Zagorovskaya TB, et al. Seven years' experience of application of Mirapeks for patients with various forms of primary parkinsonism. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2006;106(11):1–8. (In Russ.)]
8. Reichmann H, Brecht MH, Köster J, et al. Pramipexole in routine clinical practice: a prospective observational trial in Parkinson's disease. *CNS Drugs*. 2003;17(13):965–73. DOI: <http://dx.doi.org/10.2165/00023210-200317130-00003>.
9. Piercey MF. Pharmacology of pramipexole, a dopamine D3-preferring, agonist useful in treating Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol*. 1998 May-Jun;21(3):141–51.
10. Hauser RA, McDermott MP, Messing S, et al. Factors associated with the development of motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2006;63:1756–60. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.63.12.1756>.
11. Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson's disease. A randomized controlled trial. *JAMA*. 2000;284:1931–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.284.15.1931>.
12. Holloway RG, Shoulson I, Fahn S, et al. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a 4-year randomized controlled trial. *Arch Neurol*. 2004;61:1044–53.
13. Lieberman A, Ranhosky A, Korts D. Clinical evaluation of pramipexole in advanced Parkinson's disease: results of a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Neurology*. 1997;49:162–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.49.1.162>.
14. Moller JC, Oertel WH, Koster J, et al. Long-term efficacy and safety of pramipexole in advanced Parkinson's disease: results from a European multicenter trial. *Mov Disord*. 2005;20(5):602–10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/mds.20397>.
15. Weiner WJ, Factor SA, Jankovic J, et al. The long-term safety and efficacy of pramipexole in advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2001;7(2):115–20. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1353-8020\(00\)00031-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1353-8020(00)00031-6).
16. Иллариошкин СН. Возможности агониста дофаминовых рецепторов прамипексола в лечении болезни Паркинсона. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012;(2):78–83. [Illarioshkin SN. Capacities of the dopamine receptor agonist pramipexole in the treatment of patients with Parkinson's disease. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;(2):78–83. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2012-389>.
17. Левин ОС, Бойко АН, Нестерова ОС и др. Влияние агониста дофаминовых рецепторов прамипексола (мирапекса) на тремор, аффективные нарушения и качество жизни у больных с болезнью Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010;110(2):39–44. [Levin OS, Boiko AN, Nesterova OS, et al. Effect of dopamine agonist

- pramipexole (mirapex) on tremor, affective disorders and quality of life in patients with Parkinson's disease. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2010;110(2):39–44. (In Russ.)]
18. Pogarell O, Gasser T, van Hilten JJ, et al. Pramipexole in patients with Parkinson's disease and marked drug resistant tremor: a randomised, double blind, placebo controlled multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72:713–20. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.72.6.713>.
19. Артемьев ДВ. Лечение болезни Паркинсона в молодом возрасте. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2010;(3):6–11. [Artem'ev DV. Treatment of Parkinson's disease at a young age. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2010;(3):6–11. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2010-93>.
20. Нодель МР. Депрессия при болезни Паркинсона. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2010;(4):11–7. [Nodel' MR. Depression in Parkinson's disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2010;(4):11–7. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2010-110>.
21. Нодель МР, Яхно НН. Мирапекс (прамипексол) в лечении двигательных нарушений при болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008;108(5):32–8. [Nodel' MR, Yakhno NN. Mirapex (pramipexole) in the treatment of non-motor disturbances in Parkinson's disease. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2008;108(5):32–8. (In Russ.)]
22. Barone P, Scarzella L, Antonini A, et al. Pramipexole versus sertraline in the treatment of depression in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2005;4:1–7.
23. Lemke MP, Brecht HM, Koester JK, et al. Anhedonia, depression, and motor functioning in Parkinson's disease during treatment with Pramipexole. *J Neuropsych Clin Neurosci*. 2005;17(2):214–20. DOI: <http://dx.doi.org/10.1176/appi.neuropsych.17.2.214>.
24. Левин ОС, Тумгоева АИ. Применение новой лекарственной формы агониста дофаминовых рецепторов прамипексола в лечении болезни Паркинсона. Справочник поликлинического врача. 2011;(8):53–7. [Levin OS, Tumgoeva AI. Application of a new dosage form of an agonist of dopamine receptors of a pramipexol in treatment of an illness of Parkinson. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2011;(8):53–7. (In Russ.)]
25. Antonini A, Calandrella D. Once-daily pramipexole for the treatment of early and advanced idiopathic Parkinson's disease: implications for patients. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2011;7:297–302. DOI: <http://dx.doi.org/10.2147/NDT.S10097>.
26. Eisenreich W, Sommer B, Hartter S, Jost WH. Pramipexole extended release: a novel treatment option in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis*. 2010;2010:612–9. DOI: [10.4061/2010/612619](http://dx.doi.org/10.4061/2010/612619).
27. Обухова АВ. Опыт применения прамипексола пролонгированного действия при болезни Паркинсона. Эффективная фармакотерапия. 2013;23:4–11. [Obukhova AV. Experience of using long-acting pramipexole in patients with Parkinson's disease. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2013;23:4–11. (In Russ.)]
28. Обухова АВ, Артемьев ДВ. Новая пролонгированная лекарственная форма прамипексола в лечении болезни Паркинсона. Эффективная фармакотерапия. 2012;(4):14–8. [Obukhova AV, Artem'ev DV. The new prolonged dosage form of a pramipexol in treatment of an illness of Parkinson. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2012;(4):14–8. (In Russ.)]
29. Hauser RA, Schapira AH, Rascol O. Randomized, double-blind, multicenter evaluation of pramipexole extended release once daily in early Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010 Nov 15;25(15):2542–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/mds.23317>.
30. Poewe W, Barone P, Hauser RA, et al. Pramipexole extended-release is effective in early Parkinson's disease. *Movt Disord*. 2009;24(Suppl 1):S273.
31. Hauser RA, Schapira AH, Barone P, et al. Long-term safety and sustained efficacy of extended-release pramipexole in early and advanced Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2014 May;21(5):736–43. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/ene.12375>.
32. Poewe W, Rascol O, Barone P. Extended-release pramipexole in early Parkinson disease: a 33-week randomized controlled trial. *Neurology*. 2011 Aug 23;77(8):759–66. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e31822affb0>.
33. Schapira A, Barone P, Hauser RA, et al. Extended-release pramipexole in advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2011 Aug 23;77(8):767–74. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e31822affdb>.
34. Hauser RA, Gordon MF, Mizuno Y, et al. Minimal clinically important difference in Parkinson's disease as assessed in pivotal trials of pramipexole extended release. *Parkinsons Dis*. 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/467131>.
35. Rascol O, Barone P, Hauser RA. Efficacy, safety, and tolerability of overnight switching from immediate – to once daily extended-release pramipexole in early Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010 Oct 30;25(14):2326–32. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/mds.23262>.
36. Тумгоева АИ, Шиндряева НН, Левин ОС. Приверженность к терапии больных с болезнью Паркинсона. Уральский медицинский журнал. 2011;(10):58–62. [Tumgoeva AI, Shindryaeva NN, Levin OS. Patient compliance with Parkinson's disease. *Ural'skii meditsinskii zhurnal*. 2011;(10):58–62. (In Russ.)]
37. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther*. 2001 Aug;23(8):1296–310. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0149-2918\(01\)80109-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0149-2918(01)80109-0).
38. Grosset KA, Bone I, Grosset D. Suboptimal medication adherence in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005;20(11):1502–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/mds.20602>.
39. Schapira AH, Barone P, Hauser RA, et al. Patient-reported convenience of once-daily versus three-times-daily dosing during long-term studies of pramipexole in early and advanced Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2013 Jan;20(1):50–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2012.03712.x>.
40. Белоусов ДЮ, Афанасьева ЕВ, Ефремова ЕА. Фармакоэкономический анализ применения противопаркинсонических препаратов в режиме монотерапии на ранних стадиях болезни Паркинсона. Качественная клиническая практика. 2013;(1):27–43. [Belousov DYU, Afanas'eva EV, Efremova EA. The farmacoekonomical analysis of application the antiparkinsonic preparations in the monotherapy mode at early stages of an illness of Parkinson. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2013;(1):27–43. (In Russ.)]

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.



**IX Всеармейская научно-практическая конференция с международным участием
«Баротерапия в комплексном лечении и реабилитации раненых, больных и пораженных»**

ОРГАНИЗАТОРЫ:

Главное военно-медицинское управление МО РФ
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ
Научно-практическое общество баротерапевтов Санкт-Петербурга и Ленинградской области
ООО «Ком-Форум»

Глубокоуважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в работе IX Всеармейской научно-практической конференции с международным участием «Баротерапия в комплексном лечении и реабилитации раненых, больных и пораженных», которая будет проводиться 28–29 мая 2015 г. по адресу: Санкт-Петербург, Большой Сампсониевский проспект, д. 1.
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, клуб.

На конференции предполагается рассмотреть теоретические и прикладные вопросы гипербарической оксигенации (ГБО) при лечении раненых, больных и пораженных; проблему реабилитации при сниженной работоспособности с помощью различных видов и методов баротерапии; теоретические и практические положения гипербарической физиологии и водолазной медицины.

- Гипербаротерапия: лечебная компрессия, лечебная рекомпрессия при специфических профессиональных заболеваниях водолазов, аэробаротерапия, оксигенобаротерапия, нормоксическая гипербаротерапия. ГБО как средство повышения работоспособности, лечения и реабилитации пациентов с различной патологией.
- Нормобарическая баротерапия: оксигенотерапия, карбогенотерапия, оксигеногелиотерапия, интервальная гипоксическая терапия. Использование дыхательных смесей с различным парциальным давлением газов.
- Гипобаротерапия: общая — непрерывная, периодическая; локальная — периодическая вакуум-декомпрессия, импульсная.
- Диагностика, лечение и профилактика специфической профессиональной патологии у лиц, пребывающих в условиях повышенного давления газовой и водной среды. Определение индивидуальной устойчивости водолазов к факторам гипербарии (декомпрессионное газообразование, токсическое действие высокого парциального давления азота и кислорода).
- Меры безопасности при проведении сеансов баротерапии.

В рамках конференции будет организована выставка современных образцов медицинского и водолазного оборудования.

Информацию о формах и условиях участия в конференции, порядке оформления тезисов можно получить в организационном комитете: ООО «Ком-Форум», тел/факс 8(812)310-1197

E-mail: info@baltika21.ru, it-med@inbox.ru.

Сайт: www.baltika21.ru

По всем вопросам можно обращаться на кафедру физиологии подводного плавания Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова к членам организационного комитета:

Андрусенко Андрей Николаевич 8 (812) 495-7243; 8 (904) 636-4436; an.a.an@mail.ru

Шитов Арсений Юрьевич 8 (812) 495-7287; 8 (911) 707-8780; arseniyshitov@mail.ru

Уважаемые авторы!

При направлении статьи в редакцию рекомендуется руководствоваться следующими правилами, составленными с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals). Требования разработаны Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors).

Рукопись. Направляется в редакцию в электронном варианте через *online*-форму (www.ima-press.net). Загружаемый в систему файл со статьей должен быть представлен в формате Microsoft Word (иметь расширение doc).

Объем полного текста рукописи (оригинальные исследования, лекции, обзоры), в том числе таблицы и список литературы, не должен превышать 25 тыс. знаков, включая пробелы. Объем статей, посвященных описанию клинических случаев, — не более 9 тыс. знаков; краткие сообщения и письма в редакцию — 7 тыс. знаков. Решение о публикации статей большего объема принимается на заседании редколлегии по рекомендации рецензента

Формат текста рукописи. Текст должен быть напечатан шрифтом Times New Roman, иметь размер 12 pt и межстрочный интервал 1,0 pt. Отступы с каждой стороны страницы — 2 см. Выделения в тексте — ТОЛЬКО курсивом или полужирным шрифтом, но НЕ подчеркиванием. Из текста необходимо удалить все повторяющиеся пробелы и лишние разрывы строк.

Файл с текстом статьи, загружаемый в форму для подачи рукописей, должен содержать всю информацию, в том числе рисунки и таблицы.

Таблицы следует помещать в текст статьи, они должны иметь заголовки и номер. Ссылки на таблицы в тексте обязательны.

Рисунки должны быть помещены в текст и иметь подпись и номер. Ссылки на рисунки в тексте обязательны. Объем графического материала минимальный (за исключением работ, где это оправдано характером исследования). Диаграммы, схемы, чертежи и другие рисованные иллюстрации необходимо загружать отдельно в специальном разделе формы для подачи статьи в

виде файлов формата tiff, eps, (doc — в случае, если на изображение нанесены дополнительные пометки). Разрешение изображения >300 dpi.

Структура рукописи:*Русскоязычная аннотация*

- Название статьи.
- Авторы статьи.
- Название учреждения. Приводится официальное ПОЛНОЕ название учреждения (без сокращений), после названия учреждения в скобках указывают ФИО руководителя. Если в написании рукописи принимали участие авторы из разных учреждений, добавляют цифровые индексы в верхнем регистре перед названиями учреждений и фамилиями соответствующих авторов.

• Резюме должно быть *структурированным* (если работа оригинальная): актуальность, цель, материал и методы, результаты, выводы. Объем резюме — **250 слов** (для коротких сообщений — 150 слов).

• Ключевые слова. Необходимо указать ключевые слова на русском и английском языках — от 3 до 10 слов, способствующих индексированию статьи в поисковых системах.

Англоязычная аннотация

• Article title. Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка и по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию.

• Author names. ФИО необходимо писать так же, как в заграничном паспорте или как в ранее опубликованных в зарубежных журналах статьях. Если автор публикуется впервые, следует воспользоваться стандартом транслитерации BGN/PCGN.

• Affiliation. Необходимо указывать официальное англоязычное название учреждения. На-

и более полный список названий учреждений в официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНЭБ eLibrary.ru

- **Abstract.** Англоязычная версия резюме статьи должна по смыслу и структуре полностью соответствовать русскоязычной.

- **Key words.** Для выбора ключевых слов на английском следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США — Medical Subject Headings (MeSH).

- Полный текст статьи (на русском, английском или обоих языках) должен быть структурированным по разделам. Статья, посвященная описанию результатов оригинальных исследований, должна содержать разделы: введение (актуальность), цель, материал и методы (пациенты и методы), результаты, обсуждение (дискуссия), выводы.

Дополнительная информация (на русском, английском или обоих языках)

- **Информация о конфликте интересов.** Авторы должны раскрыть потенциальные и явные конфликты интересов, связанные с рукописью (финансовые отношения, работа в учреждениях, имеющих финансовый или политический интерес к публикуемым материалам, и др.). Наличие конфликта интересов у одного или нескольких авторов не является поводом для отказа в публикации статьи. Выявленное редакцией сокрытие потенциальных и явных конфликтов интересов со стороны авторов может стать причиной отказа в публикации рукописи.

Список литературы. Подробные правила оформления библиографии можно найти в спе-

циальном разделе «Оформление библиографии» на сайте: www.imapress.net

Соответствие нормам этики. Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать, подписывали ли участники исследования информированное согласие. В случае проведения исследований с участием животных — соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных. В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, ее расположения, номера протокола и даты заседания комитета).

Сопроводительные документы. При подаче рукописи в редакцию журнала необходимо дополнительно загрузить файлы, содержащие сканированные изображения заполненных и заверенных сопроводительных документов (в формате pdf). К сопроводительным документам относятся:

- лицензионный договор, заключаемый между автором и редакцией журнала при подаче статей;
- сопроводительное письмо с места работы автора с печатью и подписью руководителя организации, а также подписями всех соавторов (для каждой указанной в рукописи организации необходимо предоставить отдельное сопроводительное письмо).

Заполнение online-формы см. на сайте: www.imapress.net